

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 295

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Louis CADET

Diplômé de Médecine Tropicale

Né le 25 Décembre 1930, à TOULOUSE (Haute-Garonne)

Présentée et soutenue publiquement le

TRAITEMENT
DE LA
TRYPANOSOMIASE AFRICAINE
PAR LES DÉRIVÉS
DE L'ACIDE TRIAZINYLARSINIQUE
(MELARSEN - MELARSEN-OXYDE - MEL B - MEL W)

Président : M. G. LAVIER, Professeur

LIBRAIRIE ARNETTE
PARIS

1962

TRAITEMENT
DE LA TRYPANOSOMIASE AFRICAINE
PAR LES
DERIVES DE L'ACIDE TRIAZINYLARSINIQUE
(MELARSEN - MELARSEN-OXYDE - MEL B - MEL W)

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Louis CADET

Diplômé de Médecine Tropicale

Né le 25 Décembre 1930, à TOULOUSE (Haute-Garonne)

Présentée et soutenue publiquement le

TRAITEMENT
DE LA
TRYPANOSOMIASE AFRICAINE
PAR LES DÉRIVÉS
DE L'ACIDE TRIAZINYLARSINIQUE
(MELARSEN - MELARSEN-OXYDE - MEL B - MEL W)

Président : M. G. LAVIER, Professeur

LIBRAIRIE ARNETTE
PARIS

—
1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLÉRY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHT (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

Doyen	Léon BINET
	Membre de l'Institut.
1 ^{er} Assesseur	Jean VERNE.
2 ^e Assesseur	Gaston CORDIER.

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES.

a) Professeurs titulaires :

Anatomie
 Anatomie pathologique
 Anesthésiologie
 Biochimie médicale
 Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports
 Biologie médicale
 Cancérologie médicale et sociale
 Embryologie
 Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)
 Histologie
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine du Travail
 Médecine légale
 Microbiologie (Bactériologie et virologie)
 Parasitologie
 Pathologie chirurgicale
 Pathologie exotique
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie médicale
 Pathologie respiratoire
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pharmacologie
 Physiologie
 Physiologie et pathologie obstétricale
 Physique médicale
 Pathologie médicale
 Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
 Thérapeutique

MM.
 DELMAS (A.)
 DELARUE (J.)
 BAUMANN (J.)
 JAYLE (M.-F.)
 SCHAPIRA (G.)
 CHAILLEY-BERT (P.)
 FAUVERT (R.)
 BERNARD (J.)
 GIROUD (A.)
 N...
 VERNE (J.)
 JOANNON (P.)
 DESOILLE (H.)
 PIEDIEUVRE (R.)
 FASQUELLE (R.)
 GALLIARD (H.)
 HUGUIER (J.)
 LAVIER (G.)
 MERKLEN (F.-P.)
 MILLIEZ (P.)
 TURIAF (J.)
 BOUDIN (G.)
 CHEYMOL (J.)
 BINET (L.)
 BARGETON (D.)
 LEPAGE (F.)
 DOGNON (A.)
 DJOURNO (A.)
 DESGREZ (H.)
 N...
 CONTE (M.)



b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale
 Biologie médicale
 Embryologie
 Hygiène et médecine préventive
 Parasitologie
 Pathologie chirurgicale
 Pharmacologie
 Physiologie
 Physique médicale

DESGREZ (P.)
 POLONOVSKI (J.)
 BOURLIERE (F.)
 TUCHMANN (H.)
 DEPARIS (M.)
 BRUMPT (L.-C.)
 LAURENCE (G.)
 LEVY (Mlle J.)
 PARROT (J.)
 KELLERSHOHN (L.)

2^o CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES.

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)
 Clinique cardiologique (Broussais)
 Cliniques chirurgicales
 Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)
 Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)
 Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)
 Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)

Beaujon
 Cochin
 Hôtel-Dieu
 Pitié
 Saint-Antoine
 Salpêtrière
 Tenon

REDON (H.)
 MOUQUIN (M.)
 LORTAT-JACOB (J.L.)
 LEGER (L.)
 PATEL (J.)
 CORDIER (G.)
 GOSSET (J.)
 SICARD (A.)
 OLIVIER (Cl.)
 FEVRE (M.)
 MERLE
 D'AUBIGNE (R.)
 DE GAUDART
 D'ALLAINS (F.)
 MATHEY (J.)

	MM.
	DEROBERT (L.), pr. s. ch.
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.)
Obstétrique	MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBY (M.) GARNIER (H.) DE GAUDART-D'ALLAINES (Cl.) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.)
Pathologie chirurgicale	NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique .	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Pathologie médicale ..	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.)

	MM.
	BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ETIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale .	JOSEPH (R.) LAFOUCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pédiatrie-Puériculture	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Pharmacologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD, m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physiologie	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf., pr. s. ch. GREMY (F.), m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) KREIS (B.) TUBIANA (M.), m. conf.
Physique médicale ..	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Pneumo-phtisiologie ..	PICHOT (P.)
Psychiatrie	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Psychiatrie infantile .	DELBARRE (F.)
Rhumatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.), m. c. agr. GRELLET (M.)
Stomatologie	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Thérapeutique	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)
Urologie	

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT :

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.) - LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
	Mmes CONTET (J.) FORGET (F.)
Bibliothécaires	Milles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554016_0036

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MON ONCLE, LE DOCTEUR ALBERT DELUCQ

Officier de la Légion d'Honneur

A TOUTE MA FAMILLE

En témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance.

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. LAVIER

Professeur de Pathologie Exotique à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Gage de reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueux attachement, de notre admiration pour la maîtrise de son enseignement, et de notre gratitude pour l'accueil chaleureux et compréhensif qu'il nous a toujours réservé.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS, MEMBRES DU JURY

En témoignage de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SCHNEIDER

Professeur Agrégé de Pathologie Exotique à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a suggéré le sujet de cette thèse et en a guidé l'élaboration, après nous avoir dispensé son enseignement pour le Certificat de Médecine Tropicale.

En remerciements pour les documents qu'il nous a si obligeamment confiés, et en témoignage de profonde reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a toujours réservé, et pour les marques inlassables de sympathie qu'il n'a cessé et ne cesse de nous témoigner.

Nous ne saurions oublier que c'est lui qui nous a révélé et fait aimer la Pathologie Exotique.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALEKO

*Directeur du Service des Grandes Endémies
au Ministère de la Santé Publique de Guinée*

Qui nous a introduit et guidé dans le Centre National de Trypanosomiasés de Dubreka, nous y faisant bénéficier de toute son expérience de Médecin Chef, et nous permettant de recueillir les quelques observations personnelles que nous rapportons dans cette thèse.

Qu'il en soit ici remercié.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A NOS MAITRES D'INTERNAT DU CENTRE HOSPITALIER
D'ABBEVILLE :

DOCTEUR J. MAES,
DOCTEUR P. CHALOCET,
DOCTEUR J. DEZOTEUX,
DOCTEUR P. FEUILLETTE.

A tous les Auteurs de Travaux et Publications se rapportant
au sujet de cette thèse, et plus particulièrement au
Professeur E. FRIEDHEIM qui, depuis 1939, n'a cessé de
consacrer une grande part de ses recherches au Traitement
de la Trypanosomiase Africaine, ayant abouti à la décou-
verte successive des quatre dérivés arsenicaux faisant l'objet
de cette étude.

A Messieurs les Médecins que nous avons remplacés

En témoignage de notre sincère et profonde
gratitude.

PLAN

I. — RAPPEL HISTORIQUE

II. — DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA MALADIE
DU SOMMEIL

III. — EVOLUTION DU TRAITEMENT ARSENICAL DANS LA TRYPA-
NOSOMIASSE

IV. — LE MELARSEN

V. — LE MELARSEN-OXYDE

VI. — LE MEL B

VII. — LE MEL W

VIII. — CONCLUSIONS

IX. — BIBLIOGRAPHIE

RAPPEL HISTORIQUE

La maladie du sommeil a causé en Afrique centrale des désastres qui font partie de l'histoire de la Pathologie Tropicale.

Longtemps avant que l'on ne connaisse les trypanosomes et le rôle de la tsé-tsé dans leur transmission, les indigènes des régions frappées avaient individualisé la maladie. Des auteurs arabes et portugais en donnent de bonnes descriptions dès les 14^e et 15^e siècles.

Il est difficile d'évaluer l'importance de l'endémie pour la période qui précède l'occupation européenne.

Si l'on se rallie à l'opinion généralement acceptée, que les déplacements des populations provoqués par le trafic des esclaves, puis par les explorations et les opérations militaires, ont contribué à la diffusion de l'endémie, il faudrait en inférer que dans des circonstances normales, la maladie tend à se circonscrire en foyers plus ou moins limités. Ce fait semble avoir été compris de certaines populations qui, dès avant l'intervention européenne, cherchaient à s'écarter des endroits où abondaient les tsés-tsés.

Lorsque, avec le début du siècle, les connaissances sur la cause et le mode de transmission de la maladie se furent précisées, les puissances européennes responsables se rendirent rapidement compte du danger considérable que couraient certaines populations, plus particulièrement exposées, et de la nécessité de les protéger. A partir de 1902, diverses commissions furent réunies. Des missions furent organisées, afin d'étudier les problèmes posés par les trypanosomiasés, tant humaines qu'animales. En effet, les trypanosomiasés animales menaçaient de destruction un cheptel rare et particulièrement vulnérable. En 1907, une première conférence internationale permettra aux pays intéressés de confronter les connaissances acquises. Cette collaboration ne cessera plus de se manifester périodiquement, traduisant la nécessité de se communiquer, moins peut-être les résultats de la recherche pure, accessibles dans les périodes scientifiques, que ceux acquis sur le terrain.

En 1925 et en 1928, la Société des Nations réunit deux commissions internationales pour l'étude de la trypanosomiase humaine.

Celles-ci font le point des connaissances et fixent une ligne de conduite générale qui sera reprise et complétée par la Conférence d'Entebbe de 1933. En résumé, elles arrivent à la conclusion que la prophylaxie de la maladie du sommeil doit s'appuyer sur des mesures médicales, des mesures agronomiques et des mesures administratives.

Les mesures MÉDICALES visent à dépister et à soigner les malades, de façon à réduire à un minimum l'indice de « virus » circulants.

Les mesures AGRONOMIQUES visent à faire reculer l'aire de la tsé-tsé par des défrichements et des cultures appropriées.

Les mesures ADMINISTRATIVES enfin visent à limiter et contrôler les déplacements des populations, les recenser et les grouper de façon à réaliser plus aisément la prophylaxie agronomique.

Ces conclusions étaient le fruit de l'expérience acquise.

En effet, dans certains territoires africains particulièrement menacés, avaient été organisées depuis longtemps de grandes missions prophylactiques itinérantes, chargées de dépister et de traiter les malades, avec l'espoir, sinon de stériliser le réservoir de virus, du moins de le réduire à un minimum. La réalisation de ce programme établi à l'échelle de populations entières et pour des superficies énormes, aboutit à des résultats remarquables.

L'indice des nouveaux cas était tombé en 1940 à moins de 5 % dans les régions les plus touchées. Il semblait que, même en renforçant encore l'action médicale, on en était arrivé à des chiffres irréductibles.

La vigilance néanmoins s'imposait. S'il en fallait une preuve cruelle, il suffit de rappeler les retours offensifs qui se produisirent pendant la seconde guerre mondiale, lorsque la pénurie en personnel et en médicaments réduisit, ipso facto, les moyens de lutte et de contrôle.

D'un autre côté, l'accroissement des cas résistants à la trypanamide était signalé depuis plusieurs années, et posait un problème angoissant. Ces cas arrivés au stade nerveux étaient irrémédiablement condamnés. Le besoin de nouveaux trypanocides se faisait impérieusement sentir, de même que de tout autre moyen de lutte.

Des essais de prophylaxie chimique avaient été tentés avec le Bayer 205 : leur succès était peut-être limité, et l'application était difficile. Néanmoins, ils ouvraient une nouvelle voie et apportaient un espoir que l'introduction des diamidines allait bientôt confirmer.

La lutte indirecte contre la tsé-tsé avait bien donné de bons résultats, mais malheureusement trop limités et éphémères.

Quant à la lutte contre la tsé-tsé, et tout particulièrement la « glossina palpalis », elle paraissait franchement utopique, du moins à grande échelle.

Telle était la situation, il y a plus de 15 ans. On était en somme arrivé à un point mort.

De nouveaux moyens allaient bientôt être mis à la disposition des médecins.

Dans le domaine de la thérapeutique, parmi les nombreux trypanocides proposés par les chimistes, quelques-uns, dont les diamidines et les dérivés de l'acide tryazinylarsinique, furent retenus après les nombreux essais indispensables. L'action protectrice des diamidines s'avéra remarquable.

Contre la tsé-tsé, une meilleure connaissance de leur biologie et l'introduction des insecticides de synthèse à action rémanente permettaient d'envisager avec plus d'optimisme la possibilité de leur destruction, par une action différentielle.

Comme nous l'avons dit ci-dessus, l'apparition de toujours plus nombreux cas résistant à la tryparsamide faisait peser, il y a quelques années, sur l'avenir des malades une très lourde hypothèque. Parmi les produits nouveaux proposés depuis lors par les chimistes, ce sont les dérivés de l'acide triazinyl-arsinique (Mélarsen) qui se sont avérés les plus intéressants. Par ailleurs, les diamidines, indépendamment de leur action prophylactique, se sont montrées être de bons trypanocides périphériques.

Certains produits, quoique offrant un certain intérêt comme le butarsen, n'ont pu être retenus devant la supériorité des autres.

Actuellement les produits couramment employés sont donc le Bayer 205 (Suramine ou Moranyl), les diamidines, la tryparsamide et l'Arsobal (Mel B de FRIEDHEIM), et très récemment le Mel W ou Trimélarsan.

DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA MALADIE DU SOMMEIL

Quoique certains cas puissent être diagnostiqués par le seul examen clinique, la trypanosomiase est une de ces affections où l'examen de laboratoire prend complètement le pas sur la clinique, soit qu'il s'agisse d'asseoir le diagnostic par la mise en évidence du trypanosome, soit qu'il s'agisse d'évaluer l'état d'avancement de la maladie pour choisir une thérapeutique adéquate, soit encore qu'il s'agisse d'apprécier les effets de la thérapeutique qui a été utilisée.

Du point de vue de la technique, les mêmes méthodes de recherche sont employées tant pour le diagnostic initial que pour les contrôles après traitement. En revanche, en dehors de la présence du protozoaire causal, l'interprétation des résultats observés est beaucoup plus nuancée et par conséquent difficile, dans les cas traités.

Vu qu'il est classique de considérer deux phases principales dans l'évolution de la maladie, une phase lymphatico-sanguine et une phase nerveuse, le plus simple est de traiter successivement des examens biologiques qui concernent le système hémolympatique et le système nerveux.

1. — Les procédés

Dans la première phase (lymphatico-sanguine) de la maladie du sommeil, on a recours, pour la recherche du trypanosome, à l'examen à frais du suc obtenu par ponction ganglionnaire, à l'examen du sang à frais ou coloré, à l'examen de moelle osseuse, aux scarifications exécutées à la périphérie des trypanides, à l'hémo-culture ou au xéno-diagnostic ; il faut signaler qu'en évoluant vers le stade nerveux, surtout si cette évolution est lente, le pourcentage de positivité diminue et la mise en évidence

du trypanosome devient plus laborieuse, et parfois même très difficile dans les cas anciens non traités.

On utilise alors des tests de présomption ou d'exclusion qui peuvent rendre de grands services (formol gélification ou réaction de Gaté et Papacostas), réaction de fixation du complément utilisant la technique de Van Goidenhoven et Schœnaers à base de *T. equiperdum* comme antigène, augmentation des gammaglobulines et précipitation différentielle des protéines à pH différents.

Très récemment MATTERN, à l'Institut Pasteur de Dakar, a montré que les trypanosomés présentaient dans le plasma et le L.C.R. une quantité notable de bêta 2 macroglobuline. Cette constatation a permis de mettre au point une méthode de diagnostic indirecte, déjà utilisée en pratique avec succès.

Dans la deuxième phase (nerveuse) de la maladie du sommeil, la ponction lombaire devait devenir un procédé d'investigation indispensable et routinier.

Si la présence du trypanosome est toujours un élément capital dans l'examen du liquide céphalo-rachidien, ce sont pourtant les modifications de composition de ce liquide qui retiennent essentiellement l'attention. Les renseignements que nous y cherchons concernent moins le diagnostic proprement dit de la maladie — encore qu'ils nous y aident — qu'à établir l'invasion nerveuse, en évaluer l'importance, et juger des résultats acquis par la thérapeutique instaurée.

Dès qu'un malade sera passé au stade nerveux, la ponction lombaire sera le principal et souvent le seul moyen d'investigation.

La méningo-encéphalite trypanosomique se traduit par des altérations bien connues, qui portent principalement sur la leucocytose et l'albuminorachie.

La leucocytose subit une modification progressive, quantitative et qualitative. On constate :

— au début, augmentation numérique des lymphocytes habituels ;

— ensuite, apparition progressive des plasmocytes, de plasmophages puis de cellules de Mott caractéristiques ;

— enfin, au stade avancé, à ces cellules peuvent s'ajouter des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, ainsi que des globules rouges.

L'albuminorachie s'élève lentement, le plus souvent avec un retard tout à fait net sur la leucocytose. Elle dépasse rarement le gramme et, dans les cas nerveux de première invasion non traités, elle se situe habituellement entre 0,40 et 0,50.

L'atteinte des centres nerveux se faisant le plus souvent de façon particulièrement insidieuse, une connaissance aussi précise que possible des normes du liquide rachidien s'imposait. Elle avait été réclamée, lors de la Conférence Africaine sur la Tsé-Tsé et la Trypanosomiase de 1948 à Brazzaville.

D'un point de vue pratique, il fut admis, lors de la réunion du Comité scientifique de recherches sur les Trypanosomiasés (Lourenço-Marques, 1952), que l'on pouvait s'arrêter aux données suivantes :

— leucocytose : 3 cellules ou moins) ;

— albuminorachie : moins de 25 cg/l,

(procédé de Sicard et Cantaloube). Ce procédé peut être avantageusement complété par la recherche des globulines (Test de Weichbrodt), et la réaction du benjoin colloïdal.

2. — Les périodes ou stades de la maladie du sommeil

Il est classique de décrire dans la maladie du sommeil une période lymphatico-sanguine et une période de méningo-encéphalite. Vu son importance dans l'établissement du pronostic et du choix de la thérapeutique, le passage de l'une à l'autre retient depuis longtemps l'attention des praticiens, tant au point de vue modalités biologiques et cliniques qu'au point de vue de la rapidité. Les seules données qui puissent nous éclairer à cet égard proviennent de l'examen du système nerveux. L'analyse du liquide, prélevé par la ponction lombaire classique, a rendu d'éminents services et a permis de suivre l'évolution de la maladie. « Il persiste néanmoins quelques hésitations sur la vitesse de l'atteinte nerveuse. Nous employons ce mot à dessein, car nous restons convaincus qu'une irritation méningée peut

précéder l'invasion nerveuse, c'est-à-dire le passage et l'installation du trypanosome dans le système nerveux », écrit NEUJEAN en 1958.

Des recherches en vue de surprendre l'attaque de ce système par le trypanosome ont été entreprises depuis quelques années. Elles ont utilisé les techniques de pneumo-encéphale (NEUJEAN) et de l'électro-encéphalographie (GALLAIS). L'une et l'autre ont démontré avec une heureuse harmonie la précocité de l'atteinte nerveuse dans la trypanosomiase, sans pouvoir d'ailleurs en préciser le mécanisme, ni la nature intime.

De ces études il ressort que :

1° La leucocytose est la donnée à la fois la plus précoce et la plus mobile, parmi tous les renseignements fournis par la ponction lombaire.

2° L'examen du liquide céphalique montre qu'un processus inflammatoire se développe très précocement au niveau du méningo-encéphale.

3° Quoiqu'il soit actuellement impossible de préciser, d'après les altérations observées, la part qui est due aux toxines (?) de celle qui revient au trypanosome, il ressort de certaines observations que ce dernier peut se rencontrer dans les liquides pratiquement normaux.

La classification des nouveaux cas suivant l'importance de la leucocytose rachidienne continue d'être très instructive. Sur une nouvelle série de 500 cas, NEUJEAN a obtenu :

<i>Leucocytose</i>	<i>% des cas</i>
0 à 3 cellules	16
3 à 6,5 cellules	24
6,5 à 10 cellules	13
10 à 20 cellules	15
20 à 100 cellules	13
plus de 100 cellules	19

Ces chiffres montrent l'importance du stade dit « intermédiaire », que représentent les leucocytoses de 3 à 6,5 et de 6,5 à 10 cellules, lorsque l'albuminorachie reste dans les limites normales.

3. — Liquide rachidien et liquide céphalique dans la maladie du sommeil

D'après NEUJEAN, l'étude de 117 nouveaux cas de maladie du sommeil a montré de manière tout à fait explicite que les altérations apparaissent d'abord dans le liquide céphalique, sans exception aucune.

Les différences observées entre les 2 liquides concernent surtout les lymphocytoses. Alors que chez l'individu normal, il est rare que la différence entre celles-ci dépasse 6 cellules, il n'en va pas de même chez les trypanosomés. Parmi ceux à liquide rachidien strictement normal, il en est déjà 20 % qui montrent des altérations du liquide céphalique, et dès que le liquide rachidien renferme plus de 3 cellules, le nombre de cas à altération céphalique s'élève très rapidement pour atteindre les 100 %.

L'étude de 60 trypanosomés guéris, observés avec un recul de 2 à 13 ans depuis la fin de la dernière cure, a prouvé que les liquides redeviennent strictement normaux, quelles qu'aient pu être les lésions antérieures, et a confirmé les normes établies lors de l'étude des témoins.

L'auteur a enfin poursuivi l'étude des liquides rachidiens et céphaliques dans le décours de l'affection, et consécutivement à l'administration des principaux trypanocides.

Cette étude a montré clairement que les reprises de la maladie se traduisent toujours au niveau du liquide céphalique, plus précocement et plus intensément qu'au niveau du liquide rachidien, et que, dans l'évolution vers la guérison, c'est le liquide céphalique qui se normalise en dernier lieu.

« Nous n'avons pas eu d'exemples d'une reprise de la maladie, après que la normalisation complète ait été obtenue », conclut NEUJEAN.

EVOLUTION DU TRAITEMENT ARSENICAL DANS LA TRYPANOSOMIASÉ

Les propriétés trypanocides des dérivés arsenicaux sont connues et appliquées depuis une soixantaine d'années, mais il a fallu l'œuvre conjointe des chimistes, des biologistes, des parasitologues et des cliniciens pour que l'on aboutisse à la préparation et à l'utilisation de produits de faible toxicité, au moins aux doses thérapeutiques actives, tout en conservant leur pouvoir curatif.

Le problème s'est d'ailleurs posé dans chaque série de médicaments chimiothérapiques, mais il semble qu'ici, il se soit encore compliqué de la gravité de la maladie à traiter et de la fragilité du terrain sur lequel l'affection évolue : car il se produit ce fait curieux, que la maladie du sommeil donne des manifestations du même ordre, neurologiques, centrales, que les accidents toxiques de son traitement arsenical.

L'arsenic fut d'abord utilisé comme médicament symptomatique de la Trypanosomiasé, puis comme traitement étiologique devant la constatation de ses propriétés directement trypanocides. Mais tout le problème était de réaliser des formules tolérées par l'organisme qu'il s'agissait de traiter.

C'est FRIEDHEIM lui-même qui souligne « les propriétés préalables requises pour un trypanocide », lors de la Conférence Africaine sur la Tsé-Tsé et la Trypanosomiasé de Brazzaville, en février 1948 : « Toute substance devant être utilisée pour le traitement en masse de la Trypanosomiasé, dans les conditions de la brousse africaine, doit répondre aux desiderata suivants :

1° Avoir une action trypanocide intrinsèque, c'est-à-dire tuant le trypanosome quand il entre en contact avec lui.

2° Avoir des propriétés de solubilité et de diffusibilité lui permettant de rejoindre le trypanosome dans tous ses repaires, y compris le L.C.R. ; il doit franchir la barrière hémato-méningée

et entrer en contact direct avec le système nerveux central sans produire d'effet toxique, même sur la partie la plus arsenosensible du parenchyme cérébral : le nerf optique.

3° Une fois introduit dans l'organisme, son élimination doit se faire sur un rythme tel qu'à dose non toxique, une concentration utile soit maintenue dans les humeurs pendant un temps utile ».

Définissons cette notion « d'utile ».

Pour produire un effet sur un système biologique, tout agent causal doit remplir une condition d'intensité et une condition de durée. Il doit s'appliquer avec une intensité dépassant un seuil au-dessous duquel il n'y a pas d'effet, et ceci pendant une durée minima, qui est une fonction de l'intensité.

A cause de la rapidité de l'élimination rénale, on est obligé d'injecter un grand excès de la drogue pour arriver à maintenir une concentration utile pendant un temps utile, c'est-à-dire d'exposer l'organisme à la toxicité de la substance, à une concentration qui, en soi, n'est nullement nécessaire pour un effet trypanocide.

Pour des conditions de traitement en brousse, on peut tout au plus espérer trouver une médication présentant des conditions d'élimination telles qu'une application orale ou parentérale quotidienne maintienne une concentration utile, non toxique, réduisant le temps utile, c'est-à-dire la durée du traitement, à quelques jours. Dans la pratique on sera peut-être contraint de faire des compromis, si la durée utile d'un trypanocide frôle de trop près la durée entraînant un effet toxique.

Dans ces cas on fera, comme pour les méthodes classiques, des séries de traitements séparées par des intervalles, mais en s'efforçant de maintenir les doses aussi fortes, et la durée des séries et des intervalles aussi courte que le permet la tolérance. La posologie optima ne peut être établie qu'en coordonnant l'effet thérapeutique et les valeurs analytiques de la concentration sanguine, étudiée en fonction du temps ».

Le fait nouveau qui a orienté toute la thérapeutique arsenicale actuelle date de 1939 avec le Mélarsen de Friedheim, dit Arsenical 4289 ou Pentavalent incolore, ou 2224 RP.

Composé à radical Melamynil, c'est le sel de sodium de l'acide diamino-triazinyl-amino-phényl-arsinique.

Utilisé dans les 2 périodes de la maladie du sommeil, par voie buccale ou I.V. à des posologies très variables, les résultats ont semblé inférieurs à ceux de la Tryparsamide, et les intolérances, même mortelles, ont été nombreuses.

On abandonna donc le produit au profit du Mélarson-Oxyde, Arsenical 2605 de Friedheim, arsenone de Mélarson. Utilisé par voie veineuse et par voie buccale, le produit s'est montré actif dans les 2 périodes de la maladie du sommeil, mais il fut à l'origine de nombreuses intolérances et de décès, qui amenèrent FRIEDHEIM à essayer de réduire sa toxicité.

Ces recherches aboutissent à du Mel B, combinaison chimique du B.A.L. avec le Mélarson-Oxyde. L'association du B.A.L. aux arsenicaux « donne des substances nouvelles d'une toxicité fort réduite, et douées d'un pouvoir chimiothérapique marqué » (FRIEDHEIM).

S'il s'agit d'un excellent trypanocide, doué, à des doses convenables, d'une action certaine sur les trypanosomes et les altérations du L.C.R., il est par contre d'un maniement délicat et, bien que théoriquement détoxifié, il provoque, trop souvent hélas, des accidents graves, souvent mortels, même à faible dose.

En 1960, FRIEDHEIM a décrit un nouveau dérivé du Mel B : le Mel W (Mélarsonyl potassique ou Trimélarson), produit hydro-soluble pouvant être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire, qui paraît moins toxique que le Mel B, tout en montrant une activité comparable. Ces propriétés permettraient ainsi de l'employer à toutes les périodes de la maladie.

D'une manière générale, on peut conclure que les produits à radical melaminyl (FRIEDHEIM) sont des médicaments remarquablement actifs, qui permettent de guérir un assez fort contingent de malades voués à une mort certaine, avec le seul emploi des thérapeutiques classiques, mais la grande toxicité de ces produits empêche de les utiliser largement dans la pratique courante de brousse.

C'est pourquoi le Comité Scientifique International de Recherches sur les Trypanosomiasés, lors de sa 3^e réunion, en juin 1951, à Bobo Dioulasso (A.O.F.), a émis le vœu, comme suite aux conclusions des rapports présentés concernant l'emploi des produits à radical mélaminyl, que de nouveaux essais soient repris avec le Mélarson et le Mélarson-Oxyde de Friedheim.

Dans la présente étude nous envisagerons donc successivement le traitement de la Trypanosomiase Africaine par les dérivés de l'acide triazinyl arsinique :

Mélarsen,

Mélarsen-Oxyde,

Mel B,

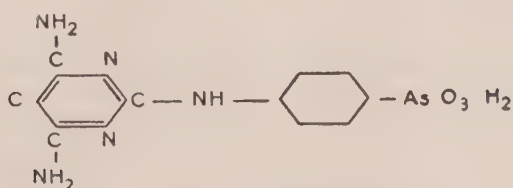
Mel W,

avant d'en tirer les conclusions générales relatives aux indications de traitement, et de mettre en évidence les perspectives d'avenir en ce qui concerne l'utilisation de ce nouveau dérivé prometteur : le Mel W.

LE MELARSEN

1. — Observations chimiques

Tous les acides arsiniques aromatiques doués d'une action trypanocide intéressante contiennent de l'azote engendrant, soit une fonction basique, soit une fonction faiblement acide. La fonction basique peut être représentée par un azote extra-nucléaire $R.NH_2$ (atoxyl, orsanine... etc.) ou un azote hétérocyclique intra-nucléaire $= CH-N = CH$ (dérivés pyridiniques de Binz). La fonction faiblement acide se voit dans les amides du type $R-CH_2-CO-NH_2$ (tryparsamide) ou du type $R-NH-CO-CH_3$ (arsacétine). FRIEDHEIM prépara des acides arsiniques aromatiques cumulant des azotes intra et extra-nucléaire, ayant l'une et l'autre des deux fonctions (basique et acide), en condensant des dérivés du triazine symétrique avec des dérivés de l'acide phényl-arsinique. D'une série de substances ainsi obtenues, le 2,4 diamino 6 (arséno-anilino)-triazine paraît mériter un intérêt particulier.



Cette préparation, nommée plus brièvement acide-triazine-arsinique, se présente sous forme de son sel disodique, comme une poudre cristalline se dissolvant facilement dans l'eau.

2. — Observations biologiques

La préparation 4289 est environ 8 fois plus active et présente une marge thérapeutique environ 3 fois plus grande que la tryparsamide. L'intoxication expérimentale avec des doses exagérées de 4289 ne produit pas le phénomène « des souris dansantes », c'est-à-dire de lésions nerveuses, alors que la tryparsamide produit des « souris dansantes » à partir de 2,25 g/kg.

Sur une base pondérale, ROLLO, WILLIAMSON et LOURIE démontrèrent que le Mèlarsen est 5 à 6 fois plus toxique pour la souris que la tryparsamide, mais la dose curative /50 est environ 1/14 de celle de la tryparsamide. En conséquence, le Mèlarsen a un rapport thérapeutique (L.D./50 : CD/50) plus favorable que la tryparsamide, soit 13 au lieu de 5,1. In vitro, l'action trypanocide du sérum de lapin est plus élevée après une injection sous-cutanée unique de Mèlarsen, qu'après l'administration de tryparsamide.

Cette action trypanocide est également plus prolongée qu'avec la tryparsamide, à compter du 1^{er} jour de l'injection. Cette supériorité de l'action trypanocide du sérum, obtenue par le Mèlarsen comparativement à la tryparsamide, trouve plutôt une explication par le rôle de l'absorption et de l'élimination de ces composés, que par l'importance de leur transformation chimique en dérivés actifs (au point de vue trypanocide dans le sang circulant).

Des doses sous-cutanées de Mèlarsen ou de Tryparsamide d'importance similaire confèrent au L.C.R. du lapin une action trypanocide plus marquée dans le cas du Mèlarsen.

Enfin, le Mèlarsen est susceptible d'être retrouvé dans le sang et l'urine grâce à des réactions de diazotation, dans la proportion de 2,6 mg pour 1 cm³ (MONNET).

3. — Observations cliniques

1. — Traitement par voie intra-veineuse et sous-cutanée.

a) *Malades en première période* (tolérance 0,06 g/kg - plafond 3 g).

FRIEDHEIM préconisa pour le traitement des sommeilleux en première période des injections parentérales I.V. ou sous-cutanées de 0,03 à 0,05 g/kg avec un plafond de 2 grammes, et autant de jours d'intervalle entre 2 injections que la dose contient de centigrammes par kilogramme.

« Nous croyons aussi qu'il est inutile, en première période, de débiter dans le traitement par des doses faibles pour les augmenter ensuite. La préparation 4289 permet de « frapper vite et fort », sans passer par une période d'acclimatation du malade qui implique le danger d'une arséno-résistance du parasite ».

« Tous les troubles gastro-intestinaux observés à la suite de traitements très intenses ont constitué pour nous une indication de suspendre le traitement ; dans ces conditions, ils n'ont jamais pris une allure alarmante, disparaissant au bout d'une semaine. La dermatite arsenicale guérit au bout de deux semaines.

Nous n'avons jamais observé ni troubles rénaux (albuminurie), ni lésions optiques, même lors d'un traitement très intense, comportant une série de 8 injections I.V. appliquées à un jour d'intervalle seulement. L'injection sous-cutanée de la solution à 20 % ne provoque pas de réactions inflammatoires et se résorbe rapidement.

La durée moyenne d'un traitement de 10 injections a été de 30 jours. La dose totale pour un traitement de 10 injections varie entre 0,3 et 0,5 g/kg, avec une moyenne de 0,41 g/kg, soit 24 g 6 pour un homme de 60 kg. Au Sénégal (Rufisque), FRIEDHEIM ne note, sur 21 observations, aucun incident, avec un plafond de 2 grammes.

En 1940, en Haute-Volta (Ouagadougou), LE ROUZIC rapporte que sur 13 malades en première période, traités par 10 injections I.V. au 1/5, à jour passé, à raison de 0,03 cg/kg,

puis 0,04 cg/kg, 9 sont retrouvés stérilisés et avec un L.C.R. normal deux ans après, aucun malade n'est retrouvé en deuxième période.

Il est noté ici cependant des incidents avec une dose forte et trop souvent répétée (vomissements, coliques, diarrhée). Il serait préférable de mettre autant de jours d'intervalle entre les injections que la dose contient de centigrammes par kilo.

b) Malades en deuxième période :

Il est important de commencer le traitement des malades en deuxième période, présentant des symptômes de méningo-encéphalite à trypanosomes, avec des doses faibles, administrées par voie sous-cutanée. Une première dose moyenne, par exemple 0,03 g/kg, parfaitement tolérée en première période, peut être suivie d'une réaction sévère, ayant le caractère d'une réaction focale, déclenchée au niveau des foyers encéphaliques. Une aggravation de tous les symptômes encéphalitiques tels que céphalée, somnolence, crise épileptiforme, poussées de température, labilité cardio-vasculaire, prostration, fait penser que la destruction massive des trypanosomes produit un effet analogue à la réaction de Herxheimer. Cette réaction a l'aspect d'une véritable crise qui, une fois passée, c'est-à-dire après une semaine environ, peut être suivie sans inconvénient d'un traitement aux doses habituelles de 0,03 à 0,05 g/kg.

En deuxième période, le traitement peut être basé sur le plan suivant :

1 ^{re} injection	sous-cutanée	0,01	gramme/kilogr.
2 ^e injection	sous-cutanée	0,02	»
3 ^e injection	sous-cutanée	0,03	»
4 ^e injection	sous-cutanée ou I.V.	0,03	»
5 ^e injection	sous-cutanée	0,03-0,04	»
Injections suivantes	sous-cutanées ou I.V.	0,03-0,04	»

Intervalle entre 2 injections : 2 à 3 jours. Plafond 2 grammes.

Il va sans dire qu'on ne passera à la dose suivante que si le malade ne présente pas de réaction.

Ce traitement appliqué à 11 malades en deuxième période, dont 8 positifs dans le L.C.R., a donné 5 succès maintenus jusqu'en 1942, avec un échec de 3 traitements interrompus pour diarrhée, 4 décès dus à l'évolution de la trypanosomiase, 2 évadés.

1° *Action trypanocide.*

Tous les 76 cas traités par voie parentérale avec l'acide triazinyl-arsinique ont été négatifs, sans exception, par la première injection. Dans 32 cas, la stérilisation périphérique a été constatée 24 heures après la première injection. Les 3 doses les plus faibles produisant cet effet furent de 0,01, 0,012 et 0,015 g/kg. Les contrôles microscopiques fréquents exécutés au cours du traitement ne décelèrent aucune rechute, ni sanguine, ni lymphatique.

2° *Action sur les altérations du L.C.R.*

Le traitement parentéral avec le 4289 (le même que le traitement per os) produit une diminution rapide du nombre d'éléments contenus dans le L.C.R., tandis que le taux d'albumine cède plus lentement.

3° *Action sur les symptômes cliniques.*

Les malades se plaignant à leur arrivée de fortes céphalées, les empêchant de dormir, déclarent spontanément avoir pu dormir sans céphalée à la suite de la première ou deuxième injection.

La somnolence et les troubles de locomotion cèdent vers la fin de la deuxième semaine. Par contre, des syndromes parkinsoniens, tels que tremblements et rigidité, ne réagissent que peu au traitement.

4° *Action sur l'état général et le poids du malade.*

L'acide triazinylarsinique manque de la propriété roborative presque spécifique de la tryparsamide, mais il ne provoque pas non plus, comme l'orsanine, des pertes de poids brutales.

En 1941, et malgré que le médicament fut resté deux ans et demi à la température de Ouagadougou et sans précaution spéciale, LE ROUZIC obtient encore une amélioration notable chez 4 malades sur 7, tous anciens trypanosomés déjà traités par la thérapeutique classique et synergique, et dont 6 sur 7 présentaient des trypanosomes dans le L.C.R. L'un d'entre eux, « LOUGRI », était positif dans le L.C.R. avec une très forte cytologie et une hyper-albuminorachie depuis plus de 3 ans.

Dans tous les cas, sauf un, le flagellé disparaît du L.C.R. ; dans 2 cas, le retour à la normale du L.C.R. est obtenu. A la même époque, on observe 3 bons résultats sur 4, avec des trypanosomés dépistés en deuxième période avancée, et positifs dans le L.C.R.

LE ROUZIC conclut : « Excellent trypanocide, se conservant à la Colonie, ne lésant ni le rein, ni les nerfs optiques, traitement pratique et bref (les injections peuvent être données une fois tous les cinq jours) ».

En 1941, FRIEDHEIM publie (*Schweiz. Med. Woch.*) un article où il reprend l'étude de son produit (4289). Il ajoute que la solution à 33 % supporta la température de 45° pendant 3 mois.

Le chien tolère, dit-il, 0,2 g/kg. Pas de lésions nerveuses avec les hautes doses (souris valseuses), comme le fait la tryparsamide à partir de 2,25 g.

En 1944, FRIEDHEIM, aux U.S.A., écrit : « Les dérivés s-triazinyl de l'acide p-amino-phenylarsonique ayant au moins un groupe amino non substitué, attaché à un atome de carbone dans le noyau de triazine, présentent une activité trypanocide et spirochetocide plus grande que l'acide p-amino-phényl-arsonique ».

L'étude d'une série de 15 acides arsoniques montre que l'indice thérapeutique maximum (50) contre l'infection à *Trypanosoma équiperdum* chez la souris a été obtenu avec l'acide p.(2-4 diamino... 1 Triazinyl 6) amino-phenyl arsonique.

En 1947, dans le *Bulletin Médical de l'A.O.F.*, NODENOT rapporte, avec un recul de 4 ans, les résultats publiés par LE ROUZIC en 1941, concernant des malades en deuxième période avancée, traités avec du 4289 ayant de 30 mois à 2 ans de conservation à la température ordinaire :

Onze d'entre eux furent traités par la voie I.V. Il y avait 2 groupes :

1° 7 anciens malades irréductibles ou ayant rechuté, ont donné :

— 1 guérison

— 6 décès, dont un par maladie intercurrente pendant la cure.

2° 4 nouveaux malades en 2° période avancée ont donné, en décembre 1945 :

- 1 en observation sans traitement
- 2 échecs
- 1 décès.

En plus, 3 nouveaux malades traités par voie buccale ont donné :

- 2 évadés
- 1 échec.

En somme, le produit tel qu'il fut présenté à cette époque n'a pas donné des résultats extrêmement brillants. Ils paraissent même avoir été inférieurs à ceux donnés par la Tryparsamide.

Le seul avantage qu'on puisse trouver au 4289 est son innocuité pour le nerf optique.

En 1946, de nouveaux essais ont été entrepris avec l'acide triazinyl-arsinique, présenté sous le nom de Mèlarsen en flacons-amoules contenant 1 g de poudre.

Suivant les renseignements donnés par FREIDHEIM, les doses à administrer ont été fixées :

- 1° dose : 0,05 g par kg de poids ; plafond : 0,25 ;
- 2° dose : 0,10 g par kg de poids ; plafond : 0,50 ;
- 3° dose : 0,15 g par kg de poids ; plafond : 0,75.

Les 3 premières doses faites à 5 jours d'intervalle, puis 7 jours entre les suivantes. La série comporte 20 injections.

Le traitement se compose de 2 séries à 1 mois d'intervalle.

Six nouveaux malades en deuxième période ont été mis en traitement :

- 1 décès
- 2 sujets qui ont fait une intolérance au médicament avec accidents nerveux.

L'un d'eux a eu des crises épileptiformes subintrantes, l'autre a fait des troubles psychiques, revêtant la forme de manie aiguë. Passés au traitement par la tryparsamide, ils sont tous deux améliorés.

— 3 malades sont en train de terminer leur première série, sans accident.

Au secteur 1 : « 23 anciens malades irréductibles sont traités de la sorte et reçoivent en ce moment leur première série. Il n'y a pas eu d'incidents à noter ».

La plupart des cas de maladie du sommeil ne pouvant être traités que sur le terrain, McLETCHE (1948) fait un rapport favorable sur les résultats immédiats obtenus par l'usage du Mèlarsen dans la pratique de brousse, et les résultats finaux, après deux années, ont confirmé ces impressions (DUGGAN et HUTCHINSON, 1951).

En 1950, le directeur de l'Institut de Recherche sur la Trypanosomiase de l'Ouest Africain publie les résultats d'observations portant sur 465 cas, dont 93 furent, au début, classés comme cas récents, 433 comme cas modérés et 120 comme cas avancés.

On utilisa des traitements de type divers se répartissant comme suit : Mèlarsen (164 cas), Mèlarsen-Oxyde (59 cas), Mel B (25 cas), Tryparsamide (22 cas), Mapharsen (34 cas), Pentamidine (142 cas), Pentamidine + Tryparsamide (138 cas), et en dernier lieu le mélange synergétique Antrypol + Tryparsamide (162 cas).

La Tryparsamide et le Mapharsen ont servi de témoins dans le contrôle du Mèlarsen et du Mèlarsen-Oxyde dans l'ordre.

Exception faite pour les cas traités au Mel B, qui ne furent tenus en observation que pendant un an, tous les autres ont été suivis pendant une durée minimum de 2 ans.

« Il résulte de ces différents types de traitement que dans le groupe des Mèlarsen, *le Mèlarsen lui-même donne l'impression de mériter qu'on en poursuive les essais*. Les examens des cas avancés qui avaient reçu 12 injections de ce produit sont parmi les plus favorables que l'on ait observés en Nigéria à ce jour. Toutefois sa toxicité pour l'homme exige des études complémentaires ».

Les résultats, et du Mèlarsen-Oxyde et du Mel B sont moins satisfaisants dans les cas avancés, et leur toxicité élevée (surtout pour le Mel B), qui semble proportionnelle à la gravité de l'affection, en condamne l'usage général en brousse, à moins que l'on puisse contrôler étroitement les cas par examen du L.C.R.

La Pentamidine employée seule donne de bons résultats dans les cas récents, des résultats meilleurs qu'on ne l'espérait dans les cas moyens, où le L.C.R. avait subi une légère altération.

Sur la recommandation du Comité Scientifique International

de Recherche sur les Trypanosomiasés qui, en 1951, émit le vœu que les essais au Méarsen soient poursuivis, d'autres essais avec ce médicament furent entrepris en Nigéria, qu'HUTCHINSON rapporte en 1956, et confirmés en 1957 par BUTLER, DUGGAN et HUTCHINSON.

Quelque 292 cas à T. Gambiense ont été traités avec du Méarsen, pendant qu'un nombre équivalent de patients servant de témoins furent traités avec des combinaisons d'Antrypol et de Tryparsamide, ou Pentamidine et Tryparsamide.

Les cas recevant un traitement au Méarsen seulement furent divisés en 3 groupes.

L'incidence des effets toxiques pendant les divers traitements est indiquée dans le tableau ci-dessous ; toutes les injections furent I.V. à 5 jours d'intervalle.

Traitement	Nombre de cas traités (1)	Réactions mineures	Réactions majeures	Décès	Effets toxiques totaux
Méarsen 30 mg/kg $\times$ 8	78	15,4 %	6,4 %	0,0 %	21,8 %
Méarsen 15-20 mg/kg $\times$ 12 ..	105	1,9 %	2,8 %	0,9 %	5,6 %
Méarsen 15-20 mg/kg $\times$ 8 ...	75	4,0 %	1,3 %	0,0 %	5,3 %

Le traitement au Méarsen à la dose de 20 mg/kg paraît suffisamment sûr pour être utilisé sur le terrain, surtout qu'il faut noter que les séries en question comprenaient une grande proportion de cas avancés ou de rechutes assez graves. Le traitement le plus long (12 injections) est recommandé, étant donné qu'il ne présente pas un danger de réactions toxiques beaucoup plus grand, tandis que le risque de la résistance au Méarsen est probablement réduit.

Parmi les cas qui ont reçu 20 mg/kg, il y eut seulement un décès causé par l'encéphalite arsenicale et deux cas de dermatite exfoliative, les deux exigeant un traitement complet au B.A.L. Un cas de rechute développe une manie aiguë, et un autre une diminution de la vue. Aucun cas de jaunisse n'a été noté avec ce dosage. Parmi les réactions mineures, aucune ne nécessitant une réduction de dosage, il y eut des maux de tête accidentels, des symptômes gastro-intestinaux légers, comme par exemple des douleurs abdominales, des vomissements ou diarrhées, en une

(1) 34 malades ont reçu un traitement abrégé de Méarsen avec de la Pentamidine.

ou plusieurs occasions, et de légères éruptions urticarielles. Il n'y eut pas de réactions locales à l'endroit de l'injection.

Des cas qui ont reçu uniquement un traitement au Mèlarsen : 213 ont été observés pendant 2 ans, dont 47 avaient reçu de 1 à 8 traitements antérieurs avec une combinaison d'Antrypol et de Tryparsamide, mais qui avaient eu chaque fois des rechutes. Le tableau ci-après donne les résultats de ces observations, les cas étant divisés selon le stade de la maladie avant le traitement.

Dans les cas précoces, non traités auparavant, le Mèlarsen ne paraît pas présenter d'avantage sur l'Antrypol et la Tryparsamide ; le taux de guérison après chacun était bon.

Mais pour le traitement des cas avancés, le Mèlarsen s'est avéré beaucoup plus efficace que les traitements standards à la Tryparsamide.

En plus, environ un cas sur 3 pour les cas avancés, qui avait rechuté après les traitements à l'Antrypol et la Tryparsamide, a été guéri après un seul traitement avec ce médicament.

RESULTAT DES OBSERVATIONS DEUX ANS APRES LE TRAITEMENT

Traitements	Cas précoces		Cas intermédiaires		Cas avancés	
Cas non traités auparavant :	Nombre	Guéris	Nombre	Guéris	Nombre	Guéris
Mèlarsen 30 mg/kg $\times$ 8	14	100 %	23	91 %	24	71 %
Mèlarsen 20 mg/kg $\times$ 8-12 ...	32	94 %	48	81 %	25	56 %
Témoins :						
Antrypol et Tryparsamide	33	91 %	54	81 %	42	38 %
Pentamidine et Tryparsamide ...	37	78 %	35	74 %	9	11 %
Rechutes :						
Mèlarsen 20-30 mg/kg $\times$ 8-12 ..	—	—	10	70 %	37	38 %
Témoins						
Antrypol et Tryparsamide	—	—	2	0 %	10	0 %

(Cas précoces : L.C.R. numération des cellules : 3 cellules au moins par mm³. L.C.R. protéine totale : 25 mg % ou moins.

Cas intermédiaires : L.C.R. numération des cellules : plus de 3 cellules, mais moins de 40 par mm³, et protéine totale entre 26 et 40 mg %.

Cas avancés : l'un et l'autre des chiffres au-dessus de 40).

« En conclusion, les essais présents suggèrent, en conséquence, que le Mèlarsen a une place importante dans la chimiothérapie des cas avancés ou des rechutes, sur le terrain, où sa toxicité, comparativement faible aux dosages prescrits, et la facilité avec laquelle il peut être utilisé, fait qu'il peut être administré par des assistants entraînés ».

2. — Traitement par voie buccale.

A. — POSOLOGIE.

Le principe du traitement fut l'ingestion quotidienne poursuivie pendant 2 à 3 semaines d'une dose de 0,07 à 0,1 g/kg (plafond 3 grammes), donnée en 1 fois.

Ce traitement a été appliqué à 13 malades, dont 9 en première période et 4 en deuxième période.

Dix cas ont supporté le traitement sans aucun inconvénient, 3 cas ont bien toléré le traitement quotidien jusqu'au 10^e, 12^e ou 13^e jour respectivement, pour manifester ensuite, d'une façon passagère, des troubles intestinaux, tels que coliques, diarrhées, et une fois des vomissements qui faisaient suspendre le traitement, sans l'interrompre, pendant 1 à 3 jours.

B. — EFFETS THÉRAPEUTIQUES.

1° Action trypanocide.

Elle est prononcée, opérant en quelques jours une stérilisation périphérique, sans rechute, mais plus lente, à dose égale, que par voie parentérale.

2° Action sur le L.C.R.

Après 17 jours de traitement, le L.C.R. des cas en première période fut pratiquement inchangé.

Dans les 4 cas en deuxième période, la P.L. de contrôle révéla une diminution notable du nombre des éléments et du taux d'albumine.

En 1947, NODENOT traita 3 malades par voie buccale qui ont avalé le 4289 à la dose de 7 cg par kg de poids, en une fois, tous les jours, pendant 17 jours.

Le médicament fut bien toléré dans l'ensemble. On note un seul cas de diarrhée.

Au 26 février 1948, on notait :

— 1 guérison

— 1 échec

— 1 décès (cause inconnue) chez un malade qui était rentré chez lui amélioré.

En 1948, LE ROUZIC et LAPEYSSONNIE rapportent que l'administration du médicament per os (20 jours à 0,07 cg/kg par jour) chez 8 malades, 5 en première période, 3 en deuxième période, donne 7 succès maintenus 2 ans (malades négativés avec un L.C.R. normal). Le 8^e malade est mort dans son village d'affection indéterminée.

En 1948 également, TRINQUIER et PELLISSIER expérimentent le 2224 RP (1) avec des comprimés dosés à 0,50 g, de saveur légèrement amère. Ils ont déterminé la dose toxique.

Les conclusions qu'ils ont tirées de leur expérimentation ne peuvent être, sur un certain nombre de points, que provisoires, étant donné le petit nombre de sujets traités et le peu de durée de l'observation.

Le 2224 RP est un produit relativement inoffensif. Les sujets tolèrent facilement 60 cg de produit par kg de poids, réparti en 14 jours.

L'action stérilisante est très rapide, et les trypanosomes disparaissent en un jour du sang et des ganglions.

Les cas les moins bons ne semblent pas résister au delà du 4^e jour. Les symptômes subjectifs sont rapidement améliorés chez les malades pris au début. Il se produit parfois une aggravation de ces symptômes chez les malades avancés.

Le 2224 RP administré par voie buccale n'offre aucun intérêt dans le traitement des cas présentant une atteinte du L.C.R., bien qu'il en fasse disparaître temporairement les trypanosomes.

Les cas, au début, semblent très favorablement influencés par cette thérapeutique.

Cependant, l'inconstance des résultats obtenus par voie buccale dans la phase lymphatico-sanguine de la maladie du sommeil, et la supériorité du Mèlarsen-Oxyde et surtout du Mel B dans la période méningo-encéphalique, avec une égale toxicité, font que le Mèlarsen fut rapidement et définitivement abandonné, et cela malgré les conclusions favorables de nouveaux essais, rapportés en 1956 et 1957, sur la chimiothérapie des cas avancés ou des rechutes par le Mèlarsen.

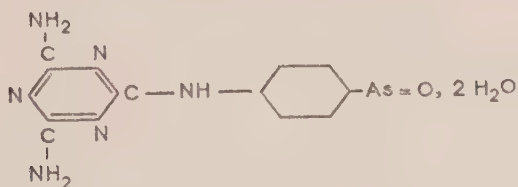
(1) 2224 RP est le N° donné au Mèlarsen (Spécia).

LE MELARSEN-OXYDE

1. — Constitution chimique

Le Mélarsen-Oxyde, synthétisé par FRIEDHEIM, dans le but de développer le pouvoir trypanocide, avec une toxicité réduite pour le système nerveux central, est l'arsénone du Mélarsen, c'est-à-dire l'oxyde correspondant à l'acide qu'est le Mélarsen. Fait nouveau, l'atome d'Arsenic des arsénoxydes est trivalent, alors que celui des arsones dont ils dérivent est pentavalent. Cette préparation répondait aux conceptions d'EHRlich, reprises par WARRINGTON YORKE, selon lesquelles les arsenicaux pentavalents ne sont trypanocides actifs qu'après réduction dans l'organisme en leurs dérivés trivalents.

La préparation 2 (4 arséno-amilino-4) 6 diamino-1-triazine-dihydrate, nommée Mélarsen-Oxyde, se présente comme une



poudre blanche cristalline, peu soluble dans l'eau, et donne des solutions à 5 % dans le propylène glycol.

Le Mélarsen-Oxyde est stable sous sa forme solide, et les solutions semblent devoir être stables 4 ou 5 ans minimum, par température tropicale, mais elles ne sont pas stables à la température de l'autoclave ; c'est pourquoi les solutions sont stérilisées par filtration.

2. — Etude de la toxicité au laboratoire

La DL/50 pour le rat infesté par *T. equiperdum* est de 17,5 mg/kg (IV). Indice thérapeutique : 35 (tryparsamide : 4) 0,1 mg/kg a un effet temporaire.

Le rapport entre la dose minimum thérapeutique et DL/50 a été trouvé égal à 175, alors qu'il n'est que de 20 pour la Tryparsamide.

Le dosage de l'Arsenic chez les animaux d'expérience montre que la concentration du produit dans le cerveau est à peu près la même que dans le cœur et dans le muscle, et environ 2 à 3 fois plus forte que le taux sanguin.

Le foie et la rate contiennent 5 à 10 fois plus que le cerveau, et le rein 30 fois plus.

Le Mèlarsen-Oxyde, s'il est 25 fois plus toxique que le Mèlarsen (d'après Spécia - Rapport I.P. de Brazzaville 1946), et même 100 fois plus toxique (*Gasq Bull. Méd. d'A.O.F.*, 1947, p. 297) serait par contre cent fois plus actif, d'après les derniers auteurs, et même deux cents fois d'après les premiers, pour le traitement de la Trypanosomiase à tous les stades.

3. — Etude clinique

A. — Traitement par voie intra-veineuse.

En 1945, WEINMAN et FRANZ publient, en collaboration avec FRIEDHEIM, les résultats observés chez 8 malades traités au Libéria par l'oxyde de Mèlarsen, donné par voie I.V., à la dose de 0,1 mg par kilo, tous les jours pendant 7 jours ; 5 parmi eux ayant eu des Trypanosomes dans le sang et dans les ganglions, les ont vu disparaître après la première cure et sont restés négatifs pendant 3 mois. Les 3 autres avaient des signes neurologiques qui n'avaient pas cédé à d'autres médicaments. L'un parmi eux a largement bénéficié du Mèlarsen, la leucorachie étant tombée de 110 à 9, et 2 autres n'ont pas répondu.

En septembre 1946, WEINMAN rapporte que le Mèlarsen-Oxyde est non seulement actif au stade de l'infection sanguine

et lymphatique, mais possède aussi un effet bien prononcé au stade cérébral. Aucun effet toxique n'a été noté chez les malades traités.

« Dans les stades récents, la posologie du Mèlarsen a été suffisante pour donner des résultats uniformément satisfaisants, mais chez les malades atteints de signes cérébraux, cette posologie ne donnait qu'une amélioration temporaire ; les doses doivent donc être modifiées et adaptées à cette forme clinique. Cependant, les résultats déjà obtenus sont suffisamment encourageants pour inciter à de nouvelles recherches posologiques et toxicologiques ».

En décembre 1946, PAYNE, BALTHAZAR et FERNANDES rapportent l'action de l'oxyde de Mèlarsen sur 312 malades atteints d'affections diverses. La plus longue série d'injections a été de 20. Parmi les 312 cas traités, il n'y eut aucune réaction toxique.

Ils constatent de plus que l'ulcère tropical répond parfaitement à la thérapeutique par le produit, la douleur et l'induration disparaissant rapidement.

Le pian aussi, au stade secondaire, répond rapidement au traitement I.V. par le produit.

Les résultats peuvent être favorablement comparés avec ceux obtenus après l'emploi du Mapharsen (arsénoxyde), traitement habituel utilisé dans ces cas.

A la même date, PAYNE, BALTHAZAR et SEZERRA rapportent que les doses journalières de 25 mg de Mèlarsen-Oxyde ont été administrées par voie I.V. pendant 7 jours à 40 sujets non sélectionnés, atteints de paludisme (tertiaire et à falciparum).

Dans 5 cas, il y eut soit une rechute, soit une réinfection acquise.

En 1947, NODENOT administre le Mèlarsen-Oxyde en dilution dans le propylène glycol en ampoules de 0,025 mg, selon les indications posologiques de FRIEDHEIM, c'est-à-dire en 7 injections I.V. avec un rythme quotidien, à la dose de 1,5 mg par kilo de poids, en 2 séries à un mois d'intervalle.

A Bobo Dioulasso, 13 nouveaux malades mis en traitement ont donné :

- 3 améliorations cliniques avec L.C.R. ramené à la normale
- 2 malades décédés
- 8 en cours de traitement.

A Ouagadougou, au secteur 1, 3 anciens malades en deuxième période donnent :

- 1 amélioration, avec le L.C.R. revenu à la normale
- 2 malades en cours de traitement.

En juillet 1947, DE MARQUEISSAC et TRINQUIER expérimentent par voie I.V. le 3177 RP correspondant au Mèlarsen-Oxyde (préparé en France par les Laboratoires Spécia), en solution à 5 % dans le propylène glycol - 5 mg de 3177 RP par cm³.

Effets stérilisants remarquables en un quart d'heure après 1/10 de mg/kg, les trypanosomes disparaissent du sang, en une heure ils disparaissent des ganglions.

Sur six malades traités, tous demeurent stérilisés (sang et ganglions) après 8 mois d'observations (1 ou 2 séries reçues).

Deux malades en deuxième période n'ont pas été améliorés, et il y a eu obligation de continuer le traitement par la tryparsamide.

VAN HOOFF, à cette période, expérimenta avec succès l'activité du Mèlarsen-Oxyde envers des souches de T. Gambiense tryparsamido-résistants.

« Le Mèlarsen, écrit VAN HOOFF, a été écarté définitivement de la thérapeutique à cause de sa grande toxicité. Mais le Mèlarsen-Oxyde à la dose de 25 mg pour un adulte est supporté en séries bi-quotidiennes de 15 injections et est très actif contre les trypanosomes résistant à la Tryparsamide. Néanmoins on peut lui objecter une incertitude et une inconstance dans la régularité des résultats ».

WILLIAMSON et LOURIE contrôlent alors l'activité du Mèlarsen-Oxyde sur une seule souche de T. Rhodesiense et son homologue tryparsamido-résistante ; ces deux souches se sont montrées également sensibles. (Le T. Rhodesiense est normalement tryparsamido-résistant, mais les auteurs ont rendu la souche sensible par passages successifs à la souris).

Le fait que l'oxyde de Mèlarsen se soit montré actif est la preuve que certains arsenicaux non aromatiques possédant un groupe acétique, sont efficaces sur les trypanosomes résistant à l'action des arsenicaux aromatiques ; cette activité serait due à une fixation différente de l'arsenic sur le trypanosome.

Si le mode de toxicité est le même pour tous les arsenicaux, le mode de fixation de l'Oxyde de Mèlarsen sur le trypanosome est différent.

La différence du mode de fixation sur la cellule du trypanosome a été démontrée au moyen d'un composé contenant de la Mélanine, le « Surfen C » bis (2 méthyl-4-amino-6-quinolyl/Mélatrine).

En 1948, FRIEDHEIM, à la Conférence Africaine sur la Tsé-Tsé et la Trypanosomiase, lit son rapport sur le traitement de la maladie du sommeil de 46 malades, dont 14 en deuxième période, par le Mèlarsen-Oxyde en injection I.V. La préparation fut utilisée sous forme de solution à 5 % dans le propylène glycol, mise en flacons à doses multiples, obturés par une membrane de caoutchouc. La solution est incolore, légèrement visqueuse, toute prête pour l'injection.

La dose unitaire fut fixée à 1,5 mg par kilo de poids du malade, sans plafond. Le traitement consiste en 2 séries de 7 injections I.V. quotidiennes, séparées par un mois de repos. Cette posologie n'a donné lieu à aucun phénomène d'intolérance, en particulier à aucun trouble visuel, ni à de l'albuminurie. L'examen hématologique fait au hasard sur 10 malades n'a révélé aucune altération de la formule leucocytaire.

Les 30 cas présentant au dépistage des trypanosomes dans le suc ganglionnaire furent négativés, sans exception, dans les 24 heures qui suivaient la première injection. Le même effet trypanocide fut observé dans 2 cas présentant, lors du dépistage, des trypanosomes dans le sang.

Dans les 6 semaines qui suivaient la première injection, des examens répétés du suc ganglionnaire et du sang enregistraient l'absence continue des trypanosomes.

Non seulement ce produit stérilise le sang et le suc ganglionnaire en 24 heures, mais il débarrasse également le L.C.R. de ses parasites après un traitement ne durant qu'une semaine.

Chez 14 malades en deuxième période de maladie du sommeil, FRIEDHEIM rapporte les résultats de l'effet du Mèlarsen-Oxyde sur le L.C.R. :

1° Trypanosomes du L.C.R. : disparus dans 8 cas sur 8, une semaine après une série de 7 injections I.V. quotidiennes.

2° Nombre de cellules du L.C.R. :

— dans 13 cas sur 13, revenu à la normale dans les 3 semaines qui suivent la première série ;

— *dans 9 sur 11 cas*, revenu à la normale déjà une semaine après la première série.

3° Taux d'albumine du L.C.R. :

— revenu à la normale, 1 semaine après la première série : *dans 0 sur 13 cas* ;

— revenu à la normale 3 semaines après la première série : *dans 4 cas sur 13* ;

— revenu à la normale 1 semaine après la deuxième série : *dans 4 cas sur 9*.

4° Nombre de cellules et taux d'albumine revenus à la normale :

— 1 semaine après la première série : *dans 0 sur 13 cas* ;

— 3 semaines après la première série : *dans 4 sur 11 cas* ;

— 1 semaine après la deuxième série : *dans 4 sur 9 cas*.

Le temps d'observation, ne dépassant pas une semaine après la dernière injection, est trop court pour permettre une évolution définitive. Néanmoins, l'action trypanocide sur le trypanosome du système nerveux central et l'effet curatif sur les altérations du L.C.R. paraissent évidents, et vont de pair avec l'amélioration clinique. Ce résultat préliminaire est confirmé par l'observation de 15 cas en deuxième période avancée, traités par le S.G.H.M.P. (Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie), à l'hypnoserie de Bobo Dioulasso, selon le même schéma indiqué plus haut, et contrôlés soigneusement pendant 4 à 10 mois). (Médecin Colonel LE ROUZIC).

Le Mélarsen-Oxyde ramène donc rapidement le nombre pathologique des cellules du L.C.R. à la normale, au bout des 3 semaines qui suivent la première série, c'est-à-dire un mois après le début du traitement.

Le taux pathologique de l'albuminorachie reviendrait plus lentement à la normale, après la fin du traitement, pouvant mettre 3 ou 4 mois pour y parvenir.

Dans la posologie indiquée, la médication n'a donné lieu à aucun symptôme d'intolérance, et en particulier à aucun trouble visuel.

En conclusion, le Mélarsen-Oxyde utilisé par la voie I.V. constitue une médication active dans les 2 périodes de la maladie du sommeil.

La comparaison de l'action thérapeutique du Mélsarsen-Oxyde par rapport à celle de la Tryparsamide permet d'affirmer, jusqu'à présent, les points suivants :

a) Même résultat curatif sur le L.C.R. (c'est-à-dire disparition du trypanosome et retour à la normale de la formule liquidienne), dans un laps de temps à peu près égal. En effet, l'albuminorachie revient à la normale avec les 2 médications dans les 3 ou 4 mois après le début du traitement.

b) La baisse de la lymphocytose rachidienne paraît être plus rapidement obtenue avec le Mélsarsen-Oxyde, puisqu'elle peut retourner à la normale dès la deuxième semaine après le début du traitement.

c) Le raccourcissement très sensible de la durée du traitement avec le Mélsarsen-Oxyde (3 semaines, repos compris), contre 3 mois de traitement à la Tryparsamide pour une seule série, dont on s'accorde de préconiser l'administration d'au moins 2 ou 3 séries, séparées par un intervalle d'un mois, soit au total une année de traitement pour le meilleur des cas.

Toutefois, à la suite de l'exposé de FRIEDHEIM, MAC LETCHIE signale qu'il a traité 24 malades avec le Mélsarsen-Oxyde à des doses plus faibles que celles utilisées par FRIEDHEIM, en observant 4 cas d'accidents graves.

LE ROUZIC et LAPEYSSONNIE, à Bobo-Dioulasso, utilisant le Mélsarsen-Oxyde à la dose de 1,5 mg/kg à raison de 2 séries de 7 injections I.V. quotidiennes, séparées par un mois de repos, publient en 1948 les résultats portant sur 7 malades en deuxième période de la maladie du sommeil :

— 4 sont revenus en première période et restent en observation sans traitement

— 2 sont aggravés et repris par le traitement à la Tryparsamide

— 1 décès, causé par la trypanosomiase (57 % de succès).

En 1949, LE ROUZIC écrit qu'à Man, sur 11 nouveaux malades en deuxième période traités par voie I.V., selon le protocole de FRIEDHEIM, et tous positifs dans le L.C.R., il a relevé :

— 10 malades stérilisés avec L.C.R. ramené à la normale, dont 2 avec l'aide de la synergie moranyl trypar.

— 1 décès par trypanosomiase après la première série.

A Gueckédou : 50 malades ont été traités, 6 au mois de septembre, tous les autres au mois de novembre 1947

— 3 sont décédés et 5 sont irrécupérables

— Sur les 42 restants, 10 avaient été dépistés en deuxième période, 9 ont maintenant un L.C.R. normal et ont été négativés. Le 10^e présente 2 cellules et 0,40 g d'albumine.

Tous les malades dépistés en première période ont été négativés, il n'y a eu aucun passage en deuxième période.

Ce traitement simple et de brève durée par le Mèlarsen-Oxyde a démontré ses qualités trypanocides indiscutables dans la deuxième période de la maladie. Il y aurait grand intérêt cependant à ce que ce produit soit utilisé suivant des protocoles bien déterminés.

ARNOULT, CECCALDI, TRINQUIER, PELISSIER communiquent en 1949 le résultat de leur expérience par voie I.V. à la dose de :

— 1/10 de mg/kg le premier jour

— 2/10 de mg/kg le deuxième jour

et 3/10 de mg/kg les jours suivants, la durée complète de la cure étant de 7 jours.

« Le Mèlarsen-Oxyde possède une action périphérique rapide et durable, et il peut être employé sans accident et avec succès à la période lymphatico-sanguine de la maladie du sommeil, mais il semble incapable d'arrêter l'évolution de l'infection dès ce stade franchi ».

A la période méningo-encéphalienne, il est nécessaire d'augmenter les doses et de renouveler la première série de 7 injections I.V. quotidiennes, un mois après (1,5 mg/kg).

CECCALDI, ARNOULT et PELISSIER traitent ainsi 10 malades atteints de trypanosomiasse à la période méningo-encéphalitique. Ce produit a fait, dans l'immédiat, la preuve de son activité trypanocide à ce stade de l'affection, mais a déterminé des accidents : sensation de chaleur au moment de l'injection, même avec des doses inférieures à 1 mg, sclérose rapide des veines, albuminurie fréquente, mais disparaissant quelques semaines après la fin du traitement, elle s'accompagne parfois de cylindres hyalins et granuleux témoignant d'un certain degré de néphrite.

Sur 10 malades traités, des accidents toxiques généraux ont

été observés dans 3 cas, se traduisant par des vomissements, de la diarrhée, des érythèmes toxiques, des troubles nerveux avec tremblements généralisés, attitude tétaniforme, hébétude, sub-coma. Ces accidents ont rétrocédé avec l'emploi du 3606 RP (Dithiomalate) ⁽¹⁾ ; mais dans un cas non traité par le détoxifiant, la mort est survenue rapidement.

L'emploi du Mélarsen-Oxyde, dont l'efficacité est nettement établie, se trouve, de ce fait, fatalement limité.

Rapidement le Mélarsen-Oxyde fut abandonné à peu près partout, et nous ne connaissons aucune nouvelle publication à son sujet.

FRIEDHEIM lui-même a donné le signal de cette désaffection pour le Mélarsen-Oxyde et a, depuis lors, prôné le Mel B, qu'il venait de lancer dans l'arsenal thérapeutique de la trypanosomiase à toutes ses périodes.

A Anvers, en juin 1950, le Comité Scientifique International de Recherche sur les trypanosomiasés notait dans ses conclusions : « Le Comité n'a pas encore reçu suffisamment d'informations concernant l'emploi du Mélarsen et du Mélarsen-Oxyde pour évaluer leurs avantages respectifs. Il pense que l'utilisation de ces deux produits est en voie d'abandon ».

Toutefois, cependant, l'expérimentation du Mel B révéla que ce produit se montrait souvent dangereux et provoquait des accidents en tous points comparables à ceux dus à une intoxication arsenicale aiguë et massive. Aussi il a été décidé de reprendre l'expérimentation du Mélarsen-Oxyde, en conformité avec le vœu émis par la 3^e réunion du C.S.I.R.T.T. en juin 1951.

Nous rapportons ci-dessous les résultats de cette expérimentation complémentaire qui a été menée par le S.G.H.M.P. d'Afrique Occidentale Française.

L'expérimentation du Mel B a enseigné qu'il fallait éviter les doses faibles, inactives, et risquant de créer des arsénorésistances, ainsi que les doses fortes, dangereuses, provoquant des accidents toxiques. D'autre part, clinique et laboratoire avaient appris que l'étalement dans le temps et la trop grande fragmentation de la dose totale efficace étaient également dangereux, et qu'il fallait procéder par séries courtes, et espacer suffisamment celles-ci.

(1) Détoxifiant soufré.

On a pensé que l'on pouvait utiliser des doses unitaires de Mélarsen-Oxyde, supérieures à celles déjà employées, sous réserve de fragmenter le moins possible la dose totale utile, et de faire des séries très courtes.

On a alors tenté chez des malades trypanosomés l'injection de Mélarsen-Oxyde par voie intra-veineuse, d'abord à la dose de 2,5 mg/kg, puis à la dose de 3 mg/kg. Chez les malades au début de leur affection, on a limité la cure à une série de 3 injections quotidiennes. Chez les nouveaux dépistés, plus profondément touchés, ainsi que les anciens malades ayant résisté à la thérapeutique classique, on a adopté un protocole comportant 2 séries de 3 injections quotidiennes, un intervalle de 3 semaines à 1 mois séparant les 2 séries.

Les malades soumis à l'expérimentation font l'objet d'un examen somatique soigneux, afin de dépister toute tare hépatique ou rénale. Ils sont hospitalisés en hypnoserie pendant toute la durée de l'observation. La première injection est faite au minimum 3 jours après la ponction lombaire. Les injections sont pratiquées le matin chez les malades à jeun, et ne prenant de la nourriture que 4 heures au moins après l'injection. Ils restent couchés pendant cette période.

L'injection strictement intra-veineuse est poussée très lentement.

On a utilisé le Mélarsen-Oxyde en solution à 3 % dans le propylène glycol (3177 RP - Spécia). Le plafond à ne pas dépasser, quel que soit le poids du malade, a été fixé à 6 cm³ de la solution à 3 %, soit 180 mg de produit actif.

L'expérimentation a été poursuivie à Bobo-Dioulasso, sous la direction du Médecin Colonel JONCHERI, par le Médecin Capitaine REYNAUD et à Man, par le Médecin Capitaine GOMER.

A. — Résultat : chez 19 malades traités par la dose unitaire de 2,5 mg/kg, dont 1 n'a reçu qu'une seule injection, et dont 11 ont reçu une série de 3 injections, et 7 deux séries de 3 injections, s'établit comme suit :

— 1 traitement interrompu pour albuminurie : 5,2 %

— 1 décès dû à la thérapeutique chez un malade saturé d'Arsenic : 5,2 %

— 3 échecs avec réapparition des trypanosomes, après une série (2 cas) ou après deux séries (1 cas) : 15,7 %

— 1 échec clinique manifeste sans réapparition de parasites : 5,2 %

— 13 améliorations qui demandent à être confirmées par le temps : 68,4 %.

B. — Le pourcentage de 21 % d'échecs, dont plus de 15 % avec réapparition des trypanosomes, a incité à augmenter légèrement la dose par kilogramme de poids, tout en conservant le même nombre et le même rythme des injections et des séries.

— 14 malades ont reçu une première série de Mèlarsen-Oxyde de 3 injections quotidiennes à 3 mg/kg. Tous ces malades ont été cliniquement améliorés ; s'agissant de malades présentant souvent des signes cliniques graves et des altérations profondes du L.C.R., une seconde série identique à la première a été pratiquée chez 9 d'entre eux. Cette seconde série a été bien supportée, et a amené la disparition presque complète des signes cliniques. Les contrôles effectués chez 8 malades, trois mois après la fin du traitement, ont été favorables, mais il était trop tôt pour se prononcer sur la valeur réelle de ce protocole.

En conclusion, les auteurs ont repris l'étude du Mèlarsen-Oxyde avec des posologies différentes de celles antérieurement utilisées et dictées par l'expérience acquise avec le Mel B, quant à l'efficacité et la toxicité de ces produits, ayant constaté que la dose de 2,5 mg/kg pendant 3 jours consécutifs est incapable, même après 2 séries identiques, de fournir un pourcentage suffisant de stérilisations définitives. La dose de 3 mg/kg leur a semblé préférable. L'épreuve du temps est nécessaire pour juger la valeur thérapeutique de ce protocole.

Ces essais confirment cependant qu'à doses appropriées, la toxicité du Mèlarsen-Oxyde est grande, que sa marge de sécurité est très étroite, et qu'il n'y a pas avantage à le préférer au Mel B.

B. — Traitement par voie buccale.

WEINMANN et FRANZ, en 1945, utilisèrent, les premiers, le Mèlarsen-Oxyde par voie buccale ; ils le donnèrent à 12 malades, à la dose de 3 mg/kg et par jour, pendant 5 à 8 jours : 8 de ces malades présentaient des symptômes d'une atteinte neurologique avec une hyperleucorachie allant de 65 à 1.200 éléments par

mm³, la moyenne étant de 357 ; 5 parmi eux présentaient des trypanosomes dans le L.C.R. Après une seule cure, toutes les valeurs individuelles de la leucorachie étaient réduites et variaient de 7 à 556, avec 138 par mm³ en moyenne ; chez 3 malades les trypanosomes disparurent du L.C.R., les 4 malades présentant les anomalies les plus marquées du L.C.R. reçurent une 2^e cure, qui a permis de réduire la moyenne de la leucorachie de 258 à 90, et de faire disparaître les trypanosomes du L.C.R. chez 2 malades qui en avaient encore, 4 mois après la fin du traitement ; l'un de ces malades ayant reçu 2 cures, présenta une hyperleucorachie, indicatrice d'une rechute.

L'Oxyde de Mèlarsen a été également donné par voie buccale à 4 malades avec une leucorachie normale ; chez tous, une seule cure permit de faire disparaître les trypanosomes des ganglions et dans la goutte épaisse, et aucune rechute n'a été observée, deux mois après le traitement.

Un malade ayant une leucorrachie positive et des trypanosomes dans les ganglions et le sang, a eu besoin de 2 cures (négatif après 3 mois et demi d'observations).

Les deux auteurs concluent ainsi : « Il semble que la voie parentérale soit préférable à l'administration buccale, quoique celle-ci se soit montrée nettement efficace ».

NODENOT, en 1947, utilisant le Mèlarsen-Oxyde par voie buccale à raison d'une injection de 3 mg/kg de poids, par jour, pendant 8 jours (2 séries à un mois d'intervalle), publie ses résultats sur 6 nouveaux malades :

— 2 échecs

— et 4 en cours de traitement

énonçant que la voie buccale ne semble pas devoir donner de résultats appréciables.

TRINQUIER et PELISSIER ont tout d'abord déterminé la dose toxique, en commençant par des doses quotidiennes de 1 cg. Si, expérimentalement, ce produit est 25 fois plus toxique que le 2224 RP, son emploi chez l'homme se confirme par ces données. Le signe d'intolérance banale semble être une diarrhée profuse, qui cesse rapidement lorsqu'on arrête le traitement. Il existe, en outre, une exagération manifeste de tous les signes observés au départ chez le malade.

Les auteurs concluent que le 3177 RP « est un stérilisateur périphérique remarquable, faisant disparaître les trypanosomes du sang et des ganglions en 3 jours au maximum ».

Il est bien toléré chez les sujets au début de leur affection, mais semble souvent mal toléré chez les malades avancés.

En 2 semaines d'un traitement par voie buccale, il semble que l'on puisse guérir les malades au stade lymphatico-sanguin, tout au moins dans un grand nombre de cas.

En revanche, nous pensons que ce produit n'a pas d'action sur les malades au stade de réaction méningée, et qu'il est dangereux chez les malades au stade de méningo-encéphalite.

Il ne doit donc pas être utilisé pour le traitement de ces malades, mais réservé uniquement pour le traitement des malades au début de leur affection ».

Les essais de traitement par voie buccale, effectués par LE ROUZIC et LAPEYSSONIE, et réalisés à Man en 1948, n'ont donné que de médiocres résultats (sur 8 malades traités : 5 échecs, que l'aggravation a obligé à reprendre par un traitement à la Tryparsamide, un décès, et 2 évadés).

Si des premiers essais avec le Mèlarsen-Oxyde per os avaient démontré à la fois l'activité relative et la toxicité de ce produit, NEUJEAN et EVENS les ont repris avec des dosages modifiés sur un groupe de 11 malades en 1958.

Administré à la dose de 10 mg/kg pendant 10 à 20 jours consécutifs, suivant la gravité du cas, ils ont obtenu 6 guérisons consolidées, 2 évolutions favorables, 1 rechute parasitologique et 2 décès. Cette méthode d'administration présente cependant un avantage certain chez les jeunes enfants, où l'injection intraveineuse présente de réelles difficultés.

Le Mèlarsen-Oxyde administré par voie buccale n'ayant présenté que des résultats relativement satisfaisants dans la phase lymphatico-sanguine de la maladie du sommeil, a été rapidement abandonné et détrôné par la Lomidine, dont la supériorité est incontestable.

LE MEL-B

C'est en 1947 que FRIEDHEIM expose que « la combinaison du B.A.L. avec les arsenicaux organiques amène à une nouvelle classe d'arsenicaux trivalents dont l'intérêt médical est dû à :

1° Leur grande activité thérapeutique dans les maladies provoquées par les spirochètes et les trypanosomes.

2° Leur toxicité relativement faible.

3° Leur stabilité.

4° Leur solubilité dans les solvants organiques injectables, par exemple le propylène glycol, ce qui permet de présenter une préparation stable, en solution directement injectable, dans des flacons à doses multiples, à bouchon de caoutchouc, ce qui est un conditionnement approprié pour le traitement collectif aux Tropiques ».

Le B.A.L. (British anti lewisite) est un composé organique soufré préparé pendant la guerre par PETERS à Oxford, comme antidote du gaz de guerre arsénié, la lewisite. L'action détoxifiante du B.A.L. est générale, s'exerçant sur un certain nombre de métaux et leurs dérivés organiques (antimoine, mercure, cadmium, plomb, etc...) et tous les arsenicaux. Il a été effectivement mis en œuvre pour combattre les accidents dus aux arsénobenzènes, tels que les érythrodermies. EAGLE a montré que les spirochètes, immobilisés par le Mapharsen, recouvrent leur mobilité après avoir été mis en contact avec le B.A.L.

L'action détoxifiante du B.A.L. jouerait donc envers le macro et le micro-organisme, privant les arsenicaux et de leur toxicité et peut-être aussi de leur fonction thérapeutique.

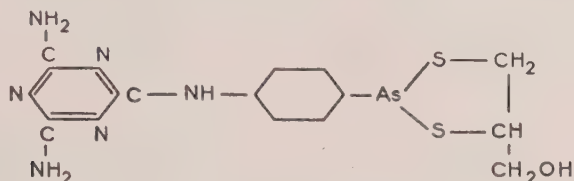
FRIEDHEIM a pu noter que l'activité n'est pas diminuée et que la combinaison chimique du B.A.L. avec des arsenicaux et des corps stibiés produit des substances nouvelles d'une toxicité fort réduite, et douées d'un pouvoir chimiothérapique marqué.

C'est ainsi que FRIEDHEIM a été amené à synthétiser et étudier le Mel B, produit de réaction entre le Mélarsen-Oxyde (l'acide p-2-4 diamino 1, 3, 5-triazinyl 6-phénylarsénoxyde) et le B.A.L.

I. — Chimie

Le Mel B est un arsenical trivalent.

Sa formule chimique est la suivante : p diamino 2-4 triazinyl 1, 3, 5 amino-phénylarsénoso-dithioglycérine, ou Mélaminyl-phényl-arsénoso-dithio-glycérine.



C'est un corps insoluble dans l'eau. Il est soluble dans le propylène glycol ou dans le diméthylacétamide. Les solutions dans ces solvants précipitent par dilution avec de l'eau.

Le Mel B peut être mis en évidence dans le sang et dans l'urine en utilisant la coloration donnée par le furfural en milieu sulfurique, dans la proportion de 0,1 mg par cc.

II. — Biologie

1° Pharmacologie.

Le Mel B possède les propriétés des arsenicaux de la famille du Mélarsen, c'est-à-dire :

- action trypanocide élevée
- pénétration facile à travers la barrière hémato-méningée, d'où passage dans le liquide céphalo-rachidien et action sur les trypanosomes se trouvant dans ce liquide.

De plus, l'introduction du B.A.L. dans la molécule lui confère une toxicité inférieure, l'adjonction du B.A.L. au Mélarsen-Oxyde entraînant cependant une détoxification plus théorique que pratique.

2° *Elimination urinaire du Mel B.*

Les quantités éliminées ne sont pas proportionnelles aux quantités injectées. Un à sept pour cent du médicament s'élimine en nature, et l'urine contient 10 à 20 % de l'arsenic introduit.

L'élimination, maxima dans les premières 24 heures, est terminée entre 72 et 96 heures.

Il existerait une rétention latente qui favoriserait une décharge d'arsenic, sous l'influence d'une nouvelle série de piqûres. Il faut donc rapprocher suffisamment les doses efficaces.

En somme, l'excrétion rapide d'arsenic semble donc justifier des injections fréquentes, mais un traitement peu prolongé (3 ou 4 injections quotidiennes de 3,6 mg/kg).

3° *Toxicité du Mel B.*

LAUNOY et PRIEUR, étudiant la toxicité de l'Arsobal, en solution dans le propylène glycol anhydre, constatent que la dose léthale pour la souris mâle de 18 à 20 g est voisine de 0,0006 g. Son activité trypanocide est variable suivant les espèces éprouvées. La plus résistante est *T. congolense*, résistant à 300 μ g, puis par ordre de sensibilité croissante : *T. brucei*, *T. equiperdum*, *T. evansi*, *T. annamense* normal ou tryparsamido-résistant, *T. gambiense*, et *T. equinum*.

MONNET et BAYLET, au Laboratoire de Bobo-Dioulasso, ont montré qu'au point de vue toxicité, en tant qu'arsenical, le Mel B se montre en fait plus toxique pour la souris que le Mélarsen-Oxyde. Ceci confirmait l'opinion de PETERS et STOKEN, montrant que les composés de condensation, molécule à molécule, de certaines arsénones avec le B.A.L., sont plus toxiques que l'arsénone elle-même.

4° *Tolérance.*

Aux doses convenables, il n'y a pas d'effets secondaires. Posédant à peu près la même activité thérapeutique que le Mélarsen-Oxyde, le Mel B est toléré à des doses supérieures, ce qui permet de doubler les doses individuelles et de raccourcir la durée du traitement.

MONNET et BAYLET ont apporté la preuve que les manifestations d'intolérance coïncident avec :

a) une prolongation de l'élimination urinaire et de brusques variations de l'arséniurie ;

b) un maintien du médicament en nature dans le sang à un taux appréciable, au delà des limites indiquées.

III. — Effets thérapeutiques

1° *Effet trypanocide dans les ganglions et dans le sang.*

a) Immédiat : sur 439 cas rapportés par FRIEDHEIM, 435 ont vu disparaître les trypanosomes dans le sang et dans les ganglions, entre 15 minutes et 24 heures après l'injection, à des doses variant de 1 à 4 mg/kg.

b) Eloigné : 100 % des 377 cas de première période, et 100 % des 456 cas de deuxième période, ont vu disparaître définitivement les trypanosomes de la périphérie pendant une période d'observation s'étendant sur 20 mois. De plus, aucun des 377 cas en première période n'a présenté de trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien. Bon nombre d'observations permettent d'avancer que la trypanosomiase en première période peut être stérilisée par une seule injection de Mel B.

2° *Effet trypanocide dans le L.C.R.*

a) Immédiat :

— 11 cas ont vu disparaître les trypanosomes du L.C.R. dans les 8 heures suivant une injection de 3,6 mg/kg ;

— 56 cas après 4 injections quotidiennes de 3,6 mg/kg ne montrent plus de trypanosomes à la ponction lombaire pratiquée 8 jours plus tard, et sont restés négatifs durant les 5 à 7 mois suivants.

b) Eloigné : sur 456 cas de deuxième période (dont 322 avaient des trypanosomes dans le L.C.R.), tous sont restés négatifs pendant des contrôles, de 1 à 30 mois après le traitement complet, un seul cas a fait exception.

3° *Limite de temps nécessaire à la normalisation du L.C.R. dans la deuxième période après traitement au Mel B.*

— dans 65 à 86 % des cas, cette durée est d'une semaine à 6 mois ;

— dans 14 à 35 % des cas, le L.C.R. retourne à la normale après un an en ce qui concerne les éléments, un an et demi pour l'albumine.

D'une façon générale, on doit retenir que la normalisation de l'albuminorachie peut tarder pendant un laps de temps dépassant largement une année.

4° *Conduite du traitement.*

De l'ensemble des différentes observations, il résulte que, tant que la formule liquidienne montre une tendance à revenir à la normale lors de ponctions lombaires successives, aucune nouvelle intervention thérapeutique n'est indiquée. La seule indication formelle de la reprise du traitement est la réapparition des trypanosomes. Quand il y a aggravation du liquide, on doit se baser essentiellement sur les symptômes cliniques.

5° *Effet du Mel B sur les symptômes cliniques.*

Cliniquement, le Mel B donne une amélioration rapide des symptômes généraux. L'amélioration clinique progresse essentiellement en parallèle avec la diminution des cellules, coïncidant avec la disparition des trypanosomes dans toutes les humeurs, et largement indépendante du taux de l'albumine ; généralement, les malades arrivés grabataires, impotents, commencent à se lever et marcher sans aide, dans la première semaine qui suit le début du traitement.

Donc, « cliniquement, l'action du Mel B est remarquable, et on peut parler d'une véritable résurrection » (Commission du Mel B).

IV. — Résultats thérapeutiques

Ils doivent être étudiés en fonction de la posologie, de l'état du L.C.R. et de la durée du traitement.

A. — Le Mel B dans le traitement de la phase lymphatico-sanguine de la maladie du sommeil africaine.

En 1948, FRIEDHEIM utilisa le Mel B en solution à 6 % dans le propylène glycol en une série de 4 injections I.V. quotidiennes de 3,6 mg/kg avec un plafond de 180 mg. Il conclut, après observation, que le Mel B est l'arsenical trypanocide le plus actif, et relativement le moins toxique de tous les produits synthétisés jusqu'alors. Une seule injection I.V. stérilise régulièrement le sang et le suc ganglionnaire dans les 24 heures. Dans la limite de la posologie indiquée, l'emploi du Mel B n'a donné lieu à aucun phénomène d'intolérance, en particulier à aucun trouble visuel, rénal ou cutané.

En 1949, LE ROUZIC rapporte les résultats observés chez 40 malades en première période, traités par une série de 4 injections I.V. quotidiennes de 3,6 mg/kg avec un plafond de 200 mg. Il a obtenu 30 succès, 5 améliorations, mais 2 échecs et 3 décès, le taux provisoire des échecs s'élevant à 12,5 %. Il en conclut, le premier, que pour la première période de la trypanosomiose, il vaut mieux faire appel aux diamidines, suffisamment actives et moins toxiques aux doses employées.

A ces résultats, on peut opposer ceux rapportés par la Commission du Mel B (SCHNEIDER, MARCHALANT, LOTTE, BUISSON et DIALLOJ qui, sur 41 malades, note 39 succès, 1 échec avec passage en deuxième période, et 1 cas douteux, le taux provisoire des échecs s'élevant à 2,5 %.

Cependant, les conclusions de cette Commission du Mel B en 149 concordent avec celles exprimées précédemment par LE ROUZIC :

« Le Mel B est plus toxique que la Lomidine, et ne donne pas de meilleurs résultats en première période. De plus, il y a, à la suite du traitement, une réaction constante du L.C.R. pouvant persister plusieurs semaines, jusqu'à 3 mois et plus ».

En 1950, le Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie de l'A.O.F. rapporte l'expérimentation du Mel B de FRIEDHEIM sur 229 malades en période lymphatico-sanguine, puis celle de l'Arsobal Spécia ou 3854 RP, sur 170 malades également en première période.

Sur les 229 malades traités avec le Mel B de FRIEDHEIM selon 10 protocoles différents (2,5 mg à 4 mg par kg, 2 à 6 injections quotidiennes à des doses diverses, en une ou deux séries d'injections), on relève 207 succès, soit 90,4 %, 11 évolutions nerveuses (4,8 %) et 11 décès, dont 9 imputés au traitement (3,9 %).

La stérilisation sanguine et lymphatique est obtenue dans 100 % des cas.

Le maximum d'évolutions nerveuses (16 %) est constaté avec le schéma de traitement de 6 injections quotidiennes à 2,5 mg/kg.

Le maximum de décès par intoxication (11,1 %) est observé avec le protocole de traitement de 5 injections quotidiennes à 2,5 mg/kg.

Les meilleurs résultats, sans intoxication, sont observés avec 3 ou 4 injections quotidiennes à 3,6 mg/kg.

Quant à l'expérimentation de l'Arsobal Spécia ou 3854 RP, sur 170 malades traités selon 11 protocoles différents (1,5 mg à 4 mg/kg à raison d'une à six injections quotidiennes en 1 ou 2 séries d'injections), elle montre dans l'ensemble des résultats légèrement inférieurs : 151 succès soit 88 %, 11 évolutions nerveuses soit 6,4 %, et 8 décès dont 7 imputés au traitement, soit 4,6 %.

Si la stérilisation sanguine et lymphatique est ici également obtenue dans 100 % des cas, le maximum d'évolutions nerveuses (27,7 %) est constaté avec le protocole de traitement de 6 injections quotidiennes à 2,5 mg/kg.

Le maximum de décès par intoxication (11,1 %) est observé avec le protocole de traitement de 5 injections quotidiennes à 3 mg/kg.

C'est le traitement par 3 et 4 injections quotidiennes à 3,6 mg/kg qui s'est révélé le meilleur pour le Mel B de FRIEDHEIM, mais qui a donné avec l'Arsobal 4,1 % de décès (3 injections) et 22,2 % d'évolutions nerveuses (4 injections).

De ces résultats, auxquels on peut adjoindre ceux sensiblement identiques de l'A.E.F. (communiqués par l'Institut Pasteur de Brazzaville) et du Cameroun, on peut conclure que si le pouvoir trypanocide du Mel B en première période est remarquable, « l'orage liquidien » suivant le traitement et pouvant se prolonger plusieurs semaines ou mois, empêche ou retarde l'interprétation des résultats, et surtout la reprise éventuelle du trai-

tement en cas d'évolution nerveuse vraie, de même que l'évaluation difficile des échecs.

L'objection la plus importante à l'utilisation du Mel B en première période est le pourcentage impressionnant d'intoxications arsenicales relevées dans ces territoires : polynévrites, accidents encéphalitiques, coma, apoplexies séreuses.

Ces accidents ne paraissent pas en rapport avec le nombre d'injections, la posologie et la dose totale injectée, et ils répondent mal à l'action des détoxifiants. Ils ont entraîné la mort de 5 % des cas traités, à cette période relativement bénigne de l'effection. On s'accorde donc à refuser le traitement par le Mel B aux malades en première période, et la préférence va aux Diamidines, malgré l'éventualité de près de 10 % d'évolutions nerveuses, curables ultérieurement.

En 1950, FRIEDHEIM écrit, après expérimentation sur 377 cas en première période, que le Mel B est un trypanocide actif dans les deux périodes de la maladie, et présente sur les Diamidines l'avantage de provoquer moins de rechutes ou de passages en deuxième période. Médicament d'une bonne marge de sécurité, il présente l'avantage de réduire le nombre des injections, et la durée du traitement.

La dose de $3 \times 3,6$ mg/kg est un plafond qu'il est justifié d'atteindre en première période. Des doses moindres sont sans doute moins toxiques, mais l'efficacité est d'autant plus réduite. De toutes façons, et individuellement parlant, le seuil initial doit dépasser un à deux mg/kg.

En 1951, NEUJEAN et EVENS, après avoir traité 12 cas qui ont reçu 4 mg/kg en injection unique, n'observent aucun accident, ni décès, ni rechute après 15 et 18 mois d'observations, sauf 1 cas de rechute liquidienne après 15 mois (73 cellules par mm³, 0,25 g d'albumine).

Quant aux 7 cas qui ont reçu en tout 14,4 mg/kg (4 fois 3,6 mg/kg), ils relèvent 6 guérisons sans rechute après 17 mois, mais 1 décès le lendemain de la 4^e injection par encéphalite arsenicale.

Dans le rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de Brazzaville en 1952, CECCALDI confirme l'action trypanocide exceptionnelle du 3854 RP ou Arsobal sur la circulation périphérique et sur le L.C.R.

Une seule injection de 4 mg/kg avec plafond de 220 mg,

faite à des malades en période lymphatico-sanguine, procura leur stérilisation 9 fois sur 10.

Utilisant dans 26 cas de trypanosomiase en première période l'Arsobal Spéca, qui paraissait moins toxique que le Mel B de FRIEDHEIM, il a été possible cependant de retrouver par ponction sternale des trypanosomes, chez un malade qui avait reçu au total, 15 jours auparavant, 6 mg/kg du produit en une série de 4 injections journalières.

Une autre fois, on décela les mêmes parasites dans le L.C.R. d'un sujet qui avait reçu, 40 jours auparavant, une dose totale de 12 mg/kg en une série de 4 injections quotidiennes.

Un contrôle de ces 26 cas a été effectué par CECCALDI, MERVEILLE et HEULS en 1956, montrant la guérison dans 85,7 % des cas. Parmi les malades avec réactions méningées, on a observé 2 évolutions sur 5 malades traités.

Les auteurs suggèrent une posologie totale maxima de 240 à 250 mg pour les sujets pesant 60 kg et plus. Toutefois, ces avantages de résultats heureux et de diminution de la durée des cures se trouvent réduits par la toxicité du produit, qui reste encore d'un maniement délicat.

En conséquence de l'une des recommandations de la 3^e Réunion du Comité International d'Investigation sur la Trypanosomiase, PINTO écrit en 1952 qu'il traita par une injection unique d'Arsobal 16 malades en première période, à la dose de 4 mg/kg de poids, et dose maxima injectée 198 mg (5,5 cm³ d'une solution à 3,6 %).

La dose employée a été bien tolérée et aucun accident grave n'est à signaler, à l'exception d'un malade qui a ressenti une violente et passagère colique abdominale, immédiatement après l'administration du médicament.

Il n'a pas été possible de déceler la présence de trypanosomes chez aucun de ces malades, 24 heures après l'injection.

A l'examen des malades, effectué 8 mois après le traitement, la guérison clinique et parasitologique se maintenait.

Des résultats comparables ont été observés par JONCHÈRE, qui écrit en 1952 : « des échecs avec réapparition des trypanosomes dans la circulation périphérique, le malade restant en première période, n'ont jamais été observés ».

Un seul échec véritable avec passage en deuxième période et présence de trypanosomes dans le L.C.R. a été constaté sur

529 malades contrôlés ; encore s'agit-il d'un malade ayant reçu une trop faible dose.

Les échecs cliniques sont rares. Les doses fortes sont inutiles et dangereuses ; l'emploi des doses totales faibles, injectées en une seule fois, diminue les risques d'accidents à 0,75 %, et elles semblent suffisantes pour amener une guérison totale et définitive dans la presque totalité des cas.

« La dose optima pour la cure de la trypanosomiase en première période semble être une dose totale comprise entre 3 et 4 mg/kg, et faite en une seule fois.

Mais cette simple dose ayant donné une fois un accident mortel par encéphalopathie, l'auteur préconise de ne traiter au Mel B que des malades hospitalisés, dépourvus de tares, et conservés sous surveillance médicale étroite ».

Ceci confirmait pleinement les résultats rapportés par JONCHÈRE, GOMER, REYNAUD, à la 3^e Réunion du C.S.I.R.R.T. à Bobo-Dioulasso en juin 1951 : les décès observés sont fonction de la dose totale injectée, et tombent de 3,4 % pour des doses totales supérieures à 12 mg/kg, à 0,75 % pour des doses inférieures à 4 mg/kg.

Les accidents sont d'autant plus fréquents que la dose totale injectée est fragmentée en un plus grand nombre d'injections, s'étalant dans le temps.

Une injection unique de 3,6 mg/kg suffit presque toujours à guérir définitivement les malades tout au début de leur infestation avec intégrité complète du système nerveux.

En 1958, NEUJEAN et EVENS publient les résultats de 62 malades en première période, traités par le Mel B à raison d'une injection I.V. unique, à la dose de 4 mg/kg. Aucune rechute n'a été enregistrée.

Avec un recul de 6 années, ils concluent que l'Arsobal est le seul Trypanocide qui donne des résultats aussi absolus.

A la même époque, RICHET, LOTTE et FOUCHER rapportent les résultats obtenus au Nord Dahomey sur 181 nouveaux trypanosomés en première période, traités par le Mel B, avec lequel ils ont obtenu 97,67 % de résultats favorables, ceci avec un recul de 6 ans, le produit employé s'étant révélé d'une remarquable innocuité, grâce à la mise au point des protocoles et aux précautions d'emploi.

Les auteurs font remarquer cependant qu'en A.E.F., l'action

des produits à radical mélaminyl est très variable d'un secteur à l'autre, étant bien meilleurs en certaines zones de savanes que dans les vieux foyers forestiers.

Avant de terminer cette étude sur l'utilisation du Mel B dans la phase lymphatico-sanguine de la Trypanosomiase Africaine, un cas particulier est cependant à envisager : c'est celui de la *rechute et de son traitement*.

a) Chez les malades en période lymphatico-sanguine faisant une rechute après traitement d'attaque avec un trypanocide périphérique (Moranyl ou Lomidine), si l'examen clinique est complètement négatif et si le *L.C.R. est resté normal*, on peut envisager de reprendre le traitement avec un trypanocide périphérique, éventuellement en passant de l'un à l'autre. C'est ainsi que des échecs après Bayer 205 ont guéri après un traitement à la Pentamidine. On ne peut recommander cependant cette façon de procéder, qui doit être réservée à des cas particuliers (mauvais état général, maladies intercurrentes, etc.), et il est conseillé de recourir à l'Arsobal.

b) Chez les malades en période lymphatico-sanguine, faisant une rechute après un traitement d'attaque par un arsenical, un seul traitement s'impose, l'Arsobal. Il faut considérer alors la situation comme grave, et instituer un traitement intensif.

En conclusion de cette étude sur le traitement de la maladie du sommeil à la phase lymphatico-sanguine par le Mel B, il apparaît évident que, la fréquence de l'orage liquidien s'étalant sur plusieurs mois et gênant d'autant le contrôle de l'évolution de la maladie, l'obligation de la surveillance médicale, l'ensemble des précautions à prendre, la crainte toujours vive des accidents, et enfin les bons résultats enregistrés à ce stade de la maladie par les autres médications (et plus particulièrement la Lomidine), font que les malades dits « en première période » ne sont pratiquement plus traités par le Mel B, que l'on réserve désormais à la phase nerveuse (à l'exception du traitement des rechutes).

B. — Le Mel B dans le traitement de la phase nerveuse de la maladie du sommeil africaine.

En 1948, FRIEDHEIM expérimenta le Mel B en solution à 6 % dans le propylène glycol en injection I.V. selon 3 protocoles différents :

a) 10 à 12 injections quotidiennes de 1 à 2 mg/kg de poids corporel.

b) 2 séries de 7 injections quotidiennes à 2 mg/kg, les 2 séries séparées par une semaine de repos.

c) 1 ou 2 séries de 4 injections quotidiennes de 3,6 mg/kg avec plafond de 180 mg, séparées par une semaine de repos : traitement auquel l'auteur s'est arrêté pour le moment.

Cette posologie, dit FRIEDHEIM, n'a donné lieu à aucun phénomène d'intolérance sur les 52 malades dont il rapporte l'observation (des doses I.V. isolées de 8 mg/kg ont été très bien supportées).

Etudiant l'effet trypanocide du Mel B sur les ganglions, FRIEDHEIM ne retrouve plus de trypanosomes dans les 100 % des 52 cas traités, ceci dans les 24 heures suivant la première injection.

Quant au sang, il est négatif dans les 24 heures suivant la première injection, pour les 12 cas positifs avant le traitement.

Dans la moelle osseuse, les trypanosomes sont introuvables dans les 15 cas contrôlés par ponction sternale, 3 à 46 jours après le traitement.

Enfin, dans le L.C.R., les trypanosomes ont totalement disparu dans les 20 cas qui en présentaient, 8 à 120 jours après le traitement.

A la suite du traitement, le nombre de cellules du L.C.R. baisse rapidement, pouvant atteindre la normale dès le septième jour, la réduction du taux de l'albumine progressant plus lentement.

En 1949, LE ROUZIC rapporte les résultats de 174 malades en période nerveuse, traités par 2 séries de 4 injections I.V. quotidiennes de 3,6 mg/kg, avec plafond de 200 mg, les séries étant séparées par une semaine de repos.

Il obtient avec ce protocole d'emploi 97 succès, 43 améliorations, 12 échecs, 7 décès, 15 cas indéterminés ou disparus, le taux des échecs s'élevant à 12 %.

Les résultats obtenus à Gueckédou sont particulièrement probants de l'efficacité du Mel B utilisé en période nerveuse, et nous les rapportons ici :

Sur 8 malades en deuxième période, tous furent négatifs, le L.C.R. étant redevenu normal dans un délai de 2 à 6 mois après le traitement. On observa 1 décès après la dernière injection.

29-6-48 : 571/0,45 T +	13-12-48 : 3/0,30 T 0
13-6-48 : 48/0,30 T +	3-8-48 : 3/0,22 T 0
13-6-48 : 24/1 g T +	12-7-48 : 2/0,30 T 0
10-6-48 : 62/0,65 T +	23-8-48 : 24/0,40 T 0
8-6-48 : 12/0,56 T +	16-7-48 : 4/0,50 T 0
8-6-48 : 16/0,56 T +	5-11-48 : 3/0,25 T 0
11-6-48 : 256/0,40 T +	21-6-48 : 6/0,25 T 0

Par ailleurs, LE ROUZIC rapporte que sur 25 cas chroniques de trypanosomiasse nerveuse après échec par d'autres médicaments, il obtint avec le Mel B : 3 succès, 17 améliorations, 1 échec et 4 cas indéterminés, le taux des échecs ne s'élevant qu'à 5 %.

En 1949 également, la Commission du Mel B (SCHNEIDER, MARCHALANT, LOTTE, BRUN-BUISSON et DIALLO) confirme les résultats précédents, en apportant les observations de 135 malades en deuxième période, où ils obtinrent 61 succès, 48 améliorations, 5 échecs, 7 décès et 14 cas indéterminés, le taux provisoire des échecs s'élevant à 10 %.

De l'ensemble des résultats obtenus, la Commission en tira les conclusions suivantes :

« Le Mel B est certainement le meilleur médicament que l'on ait utilisé en deuxième période.

— l'action clinique est remarquable.

— le Mel B est un excellent trypanocide, aussi bien dans le système lymphatico-sanguin que dans le L.C.R.

— le L.C.R. est toujours amélioré, même s'il s'altère parfois temporairement dans les 3 mois qui suivent le traitement. Il n'y a donc pas lieu d'attribuer une importance quelconque aux résultats des tout premiers contrôles (avant 3 mois).

— rapidité du traitement.

— des cas anciens qui ne répondent pas aux produits habituels peuvent être améliorés de façon parfois spectaculaire par le Mel B.

— pas de troubles importants ».

Quant aux accidents observés au cours du traitement, on a relevé 3 décès certainement liés au traitement par le Mel B sur 135 nouveaux malades, soit une proportion de 2 %.

Les incidents les plus fréquemment notés sont : céphalées, fièvre, vomissements et érythèmes.

Les solutions à 5 et 6 % paraissent un peu concentrées et difficiles à utiliser, la Commission envisage désormais d'employer une solution à 3,6 % qui permettrait un dosage plus précis, chaque cc correspondant à 10 kg de poids corporel.

Dans de nombreux cas, on constate après la période d'observation un pourcentage d'albumine dans le L.C.R. supérieur à la normale. A la suite de cette observation, FRIEDHEIM écrit « qu'une forte teneur en protéine totale, en l'absence d'autre symptôme, peut signifier soit une séquelle résiduelle sans importance, soit un signe précurseur de rechute. Des milliers de cas cliniquement guéris, et ne présentant pas d'autres modifications pathologiques qu'une forte proportion d'albumine, continuent à être traités par de fortes doses d'arsenicaux, comme mesure prophylactique ».

Une expérience particulièrement intéressante du Mel B dans la thérapeutique de la trypanosomiase humaine à T. gambiense fut rapportée en 1950 par le Service d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie, comparant l'action du Mel B de FRIEDHEIM et de l'Arsobal Spécia dans la phase nerveuse.

a) Sur 280 malades contrôlés et traités avec le Mel B de FRIEDHEIM selon 11 protocoles différents (2,5 mg/kg à 5 mg/kg - 2 à 12 injections à doses diverses - une à deux séries d'injections), on nota :

— 183 succès (65,3 %)

— 33 améliorations (11,7 %)

— 20 échecs (7,1 %) et

— 42 décès (15 %), dont 24 imputés au traitement (8,5 %).

L'action trypanocide est toujours très nette : 100 % de stéri-

lisations périphériques. Dans 1,7 % des cas seulement, le flagellé a été constaté dans le L.C.R.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec 5 injections quotidiennes à 3,6 mg/kg (84 %), et 2 séries de 4 injections quotidiennes à 3,6 mg/kg (78,6 %).

Les décès imputés à la médication sont survenus, plus fréquemment, au cours ou après les traitements comportant 2 séries de 4 injections quotidiennes de 3,6 mg/kg (8,7 %), et de 4 injections de 2 mg/kg, suivies à une semaine d'intervalle de 4 injections de 3 mg/kg (17,5 %).

b) Sur 201 malades contrôlée et traités avec l'Arsobal Spécia selon 11 protocoles différents (1 à 4 mg/kg, une à six injections quotidiennes à doses diverses, en 1 à 2 séries d'injections), on relève :

- 127 succès (63,1 %)
- 49 améliorations (24,3 %)
- 8 échecs (3,1 %) et
- 17 décès (8,4 %), dont 7 imputés au traitement (3,4 %).

Si les résultats sont dans l'ensemble comparables, avec une action peut-être un peu moins nette de l'Arsobal, il est intéressant cependant de constater que l'action de ce dernier est certainement moins vulnérante et toxique.

c) Expérimentant également le Mel B et l'Arsobal sur 149 anciens malades, ayant résisté aux thérapeutiques classiques, et traités selon 11 protocoles différents (1 à 6 mg/kg, deux à six injections quotidiennes à doses diverses en 1 à 2 séries d'injections), on note :

- 88 succès (59 %)
- 31 améliorations (20,8 %)
- 10 échecs (6,7 %) et
- 10 décès (6,7 %), dont 1 imputé au traitement (0,06 %).

Trois ou quatre injections quotidiennes à 3,6 mg/kg ont donné 85,7 et 78,2 % de succès (pour 14 et 23 malades), ce qui paraît remarquable pour cette catégorie de trypanosomés.

Le faible pourcentage de décès est paradoxal, si on le compare aux statistiques ci-dessus, mais il est particulièrement intéressant, et impose d'avoir recours au Mel B ou à l'Arsobal,, chez

les malades ne pouvant plus bénéficier de la médication par la tryparsamide et voués à l'issue fatale.

En 1950, FRIEDHEIM observa qu'au Cameroun, il existe des souches de *T. gambiense* d'emblée résistantes à la tryparsamide seule, ou à la tryparsamide et à un, plusieurs, ou à tous les médicaments du groupe : tartre émétique, Orsanine, Moranyl, Lomidine.

Parmi 384 cas tryparsamido-résistants, 97,4 % ont réagi favorablement au Mel B.

D'autre part, les résultats de 30 cas tryparsamido-résistants ayant fait des rechutes après un traitement au RP 3826 (dithio-malate du Méarsen-Oxyde, actuellement abandonné), dont 9 présentant des trypanosomes dans le L.C.R., montrent qu'un traitement par le Mel B arrive encore à normaliser le L.C.R., complètement dans un tiers des cas, et partiellement, quant au nombre des cellules, dans deux tiers des cas, mais donne lieu à des rechutes, avec présence de trypanosomes dans le L.C.R., dans un tiers à la moitié des cas.

Il résulte de ces observations qu'après un traitement au Mel B, les rechutes avec présence de trypanosomes dans le L.C.R. sont 16 fois plus fréquentes parmi les cas tryparsamido-résistants, que parmi les cas sans traitement antérieur, et 185 fois plus fréquentes si le traitement au Mel B a été précédé par un traitement inefficace au RP 3826.

En 1950, FRIEDHEIM présente une étude sur la tolérance de posologies variées chez 1.790 sommeilleux en A.O.F. et au Cameroun.

Se basant sur la notion du seuil thérapeutique, l'auteur s'est arrêté à la posologie d'injections quotidiennes en série unique, qu'il maintient même dans les cas d'intolérance, où il se contente alors de diminuer les doses ou le nombre d'injections successives. Si parfois il a eu recours à des séries doubles, c'est uniquement pour obtenir un arrêt d'évolution et non la stérilisation.

Quoiqu'il en soit, la posologie préconisée est strictement opposée à la conception classique de doses espacées et de séries répétées. FRIEDHEIM veut en effet éviter à tout prix le danger de créer des souches chimio-résistantes, qui pourraient résulter de doses insuffisantes.

Diverses posologies ont donné des résultats satisfaisants, mais il semble que le traitement en 1 série de 3 injections quotidien-

nes I.V. à la dose de 3,6 mg/kg soit le meilleur. La répétition des séries à intervalle d'une semaine exerce une action défavorable.

Toutefois, on continue l'expérimentation avec 2 séries qui semblent éviter les « orages liquidiens », pouvant résulter de l'accumulation du médicament dans l'organisme.

Sur 107 cas traités par le Mel B à raison de 4 injections quotidiennes I.V. de 3,6 mg/kg dans 38 cas, traitement répété une semaine plus tard dans 69 cas, DA CRUZ FERREIRA, DE ALMEIDA et PIRES obtiennent des résultats satisfaisants immédiats, avec amélioration constante dans les mois suivants, mais 4 aggravations, 4 décès et 25 % de réactions toxiques (albuminurie, nausées, diarrhées, eczéma, dermatites).

Ces résultats sont à comparer avec ceux de CECCALDI, TRINQUIER, ARNOULT et MENU ; mais sur 21 malades traités par deux séries de 4 injections quotidiennes de 3 mg/kg séparées par une semaine de repos, ils notent 4 décès imputables au produit et des accidents toxiques, hépatiques et nerveux, susceptibles d'entraîner la mort.

C'est en 1951 que VINCENT et LIETAR, utilisant les premiers l'Arsobal Spécia en solution à 3,6 % au Ruanda-Urundi, où la tryparsamido-résistance est particulièrement marquée, rapportent que ce sont les anciens cas chroniques ayant déjà reçu 7 cures et plus, qui ont réagi le plus favorablement au traitement par l'Arsobal, surtout après 5 séries d'injections de 4 injections quotidiennes de 3,6 mg/kg (1 semaine de repos entre la première et la deuxième série, et 1 mois de repos entre la deuxième et troisième série).

La même année, NEUJEAN et EVENS présentent une comparaison intéressante entre les résultats du traitement des nouveaux cas et des anciens de la maladie du sommeil, traités par le Mel B de FRIEDHEIM à Léopoldville (1, 2 ou 3 séries de 4 injections I.V. quotidiennes à 3,6 mg/kg).

Sur 90 nouveaux cas suivis pendant plus de 6 mois, les auteurs ont enregistré 4 décès, soit 5,7 %, 58 évolutions favorables, 6 échecs et 12 évolutions incertaines, dont 10 paraissent favorables.

Quoique les décès et accidents toxiques constatés ne soient pas liés aux dosages employés, il est incontestable, pourtant, que les forts dosages se sont montrés particulièrement dangereux.

Tout en étant obligés de tenir compte de la durée préalable de la maladie et de la diversité des traitements reçus avant le Mel B, les auteurs rapportent que sur les 68 anciens cas, suivis pendant plus de 6 mois (pour certains même 3 ans), ils obtinrent : 14 décès (dont 5 dans le mois suivant la cure), 4 échecs francs, 3 cas douteux avec forte présomption de rechute, 47 guérisons.

« Dans l'état actuel de nos connaissances, écrivent JONCHÈRE et BAYLET en 1952, nous pouvons conclure que, malgré ses dangers, le Mel B peut rendre de grands services dans le traitement de la trypanosomiasse à la période nerveuse ».

Chez les nouveaux malades et chez les anciens ne présentant plus de parasites, une seule cure comportant une dose totale de 10,8 mg/kg, répartie en 3 injections quotidiennes à 3,6 mg/kg, offre des avantages par sa rapidité et le faible pourcentage d'échecs qu'elle donne.

Chez les anciens malades présentant toujours des trypanosomes, et qu'aucune autre thérapeutique n'arrive à améliorer, on peut envisager une dose totale plus forte, double de la précédente, mais en 2 séries identiques, espacées par un intervalle de 2 à 3 semaines.

Il n'en reste pas moins vrai que les accidents observés, s'apparentant à des phénomènes de chocs toxiques, d'apparition brutale et revêtant surtout les caractères de l'encéphalopathie arsenicale, rendent l'emploi du Mel B dangereux, et limitent ses indications à des malades hospitalisés et maintenus sous surveillance médicale étroite.

Confirmant l'opinion précédente, CECCALDI, dans le rapport sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur de Brazzaville, énonce que l'indication précise de l'Arsobal a été retenue chez les anciens trypanosomés atteints de méningo-encéphalites, résistants aux médicaments classiques, en l'occurrence à la Tryparsamide.

Il a été observé en effet que, sur 105 malades voués à une mort certaine, et chez lesquels le risque d'une intoxication pouvait ainsi être couru (risque réduit, puisque moins de 1 % d'accidents mortels furent observés, grâce à un emploi rationnel du B.A.L. dès l'apparition de signes toxiques), plus de 40 % bénéficièrent de l'Arsobal à la dose de 20 à 28 mg/kg.

Lors de la Réunion du Comité Scientifique International de Recherche sur les trypanosomiasés, à Lourenço-Marques, DE

ANDRADE SILVA, CASAEIRO et DE BASTOS rapportent que l'Arsobal est un excellent trypanocide, capable de modifier favorablement le tableau clinique des malades dans la période nerveuse de la maladie du sommeil à T. Rhodesiense, plus rapidement que la tryparsamide.

Ils notent aussi qu'il n'y a aucun avantage à administrer 2 séries d'injections, au lieu d'une (de 4 injections quotidiennes I.V. de 3,6 mg/kg).

En 1953, FRIEDHEIM rapporte l'histoire clinique d'un homme de race blanche, s'échelonnant sur une période de 24 ans, relatant 2 infections successives à la seconde période, avec trypanosomes résistants à la tryparsamide.

Une guérison parasitologique et clinique totale est obtenue par un traitement de 2 semaines avec 8 injections totalisant 1,44 g de Mel B, guérison confirmée 4 ans et demi après le traitement par un L.C.R. normal.

Cette observation remarquable est confirmée quelque temps plus tard par celles d'APTED qui, sur 8 cas dits incurables de trypanosomiase Rhodesiense en phase nerveuse traités par le Mel B, obtient 7 survivants avec un L.C.R. normal, 18 mois après le traitement.

STERCKX également, traitant par l'Arsobal dans le secteur d'Usumbura, 109 cas de trypanosomiase tryparsamido-résistants et réfractaires à différents trypanocides, obtint plus de 75 % de guérisons 3 mois après le traitement.

Ayant obtenu, grâce à l'Arsobal, plus de 40 % de succès chez d'anciens trypanosomés résistants aux trypanocides actuellement utilisés, CECCALDI en conclut que « l'Arsobal *donne tout ou rien* ».

« La multiplication des cures et des doses s'est avérée inutile chaque fois qu'un seul traitement rationnellement conduit n'avait rien donné ; il est apparu, bien au contraire, que les cures renouvelées pouvaient influencer défavorablement l'évolution de l'affection chez le malade ».

En 1956, LEGRAND, EVENS et LAMBOTTE rapportent le premier cas de trypanosomiase nerveuse chez un nourrisson africain de 3 mois, n'ayant jamais quitté Léopoldville. Une cure de 8 injections d'Arsobal à la dose de 3,6 mg/kg chacune permet d'obtenir une guérison qu'un recul de 5 ans peut faire supposer définitive.

Après un recul de 4 ans, DE ANDRADE SILVA écrit, en 1957, « qu'au stade primaire et nerveux, c'est l'Arsobal qui, plus que

tout autre médicament, a donné les meilleurs et les plus solides résultats dans la maladie du sommeil à T. Rhodesienne. Le nombre de rechutes est négligeable, et sur les 339 cas traités avec ce produit, il n'y eut qu'une très faible mortalité ».

Ces résultats furent d'ailleurs confirmés par APTED, dans une étude de 4 années sur le traitement des cas avancés de maladie du sommeil par l'Arsobal en Rhodésie, où l'auteur note par ailleurs une amélioration du niveau mental chez certains sujets.

Après avoir utilisé plusieurs schémas thérapeutiques, la dose maxima totale d'Arsobal administrée ayant été de 2,592 g, BURKE rapporte que l'Arsobal s'est révélé d'une grande utilité dans les cas résistants aux thérapeutiques classiques (influence de la chimiothérapie), ou dans les cas à neurotropisme précoce (influence de la chimioprophylaxie).

Le traitement aux doses classiques ou légèrement supérieures a été appliqué à 83 malades hospitalisés :

a) sur 26 sujets n'ayant pas eu de traitement antérieur, l'auteur dénombre : 17 guérisons et 9 échecs (dont 1 amélioration) ;

b) sur 57 sujets ayant déjà reçu d'autres traitements, il y a : 36 guérisons, 15 améliorations, 5 échecs, 1 décès (encéphalopathie).

Malgré le pourcentage élevé de guérisons et d'améliorations, la normalisation du L.C.R. s'est effectuée relativement lentement : dans 26,2 % des cas, les L.C.R. renfermant moins de 100 éléments par mm³ se sont normalisés dans les 6 mois, dans 53 % des cas en 1 année. Quant aux L.C.R. contenant plus de 100 éléments, 18,5 % étaient normalisés dans les 6 mois, 41,7 % dans les 12 mois.

En outre, un traitement par l'Arsobal, appliqué à 9 enfants de 5 à 10 ans, ainsi qu'à 2 femmes enceintes, a été supporté sans le moindre inconvénient ni accident.

En 1958, dans un bilan de 10 ans de traitement de la maladie du sommeil à T. Gambienne, NEUJCAN et EVENS publient les résultats obtenus par l'Arsobal comparativement à la Tryparsamide :

	<i>Arsobal</i> (184 malades traités)	<i>Tryparsamide</i> (71 malades traités)
Guérisons consolidées	92	25
Evolutions favorables	32	1
Recul insuffisant (moins de 6 mois)	29	12
Rechutes parasitologiques	17	21
Rechutes probables	4	3
Décès	10	9

L'analyse de ces résultats met bien en évidence la supériorité incontestable de l'Arsobal sur la Tryparsamide.

L'année suivante, RICHER, LOTTE et FOUCHER rapportent les résultats des traitements de la trypanosomiasse humaine par l'Arsobal au Nord Dahomey (Natitingou), en 10 ans de lutte antissommeilleuse : sur 181 nouveaux trypanosomés en deuxième période, ils obtinrent 82,37 % de résultats favorables, sur 95 anciens trypanosomés en deuxième période positifs 68,4 %, et sur 128 anciens trypanosomés en deuxième période négatifs 68,80 %.

En 1960, SCHNEIDER, évoquant le traitement de la trypanosomiasse africaine en France, préconise que l'Arsobal soit utilisé en injections I.V. à la dose de 3,6 mg/kg pendant 3 jours consécutifs, une deuxième cure identique à la première n'étant pratiquée que si, dans les semaines suivant le traitement, on assiste, après une amélioration transitoire, à une reprise de la lymphocytose rachidienne et de l'albuminorachie.

Dans la plupart des cas, deux cures suffisent pour obtenir une guérison définitive.

Dans un article publié en 1960, PEYROT rapporte qu'au cours d'un séjour en Côte d'Ivoire en 1957 et 58, il eut l'occasion de traiter par l'Arsobal 20 cas de trypanosomiasse humaine avec atteintes méningo-encéphalitiques graves (coma, amaigrissement, escarre). Toutefois, avant d'administrer le trypanocide, l'auteur crut utile de pratiquer systématiquement une réanimation médicale et une thérapeutique anti-inflammatoire à base de corticoïdes. La plupart des malades reçurent une et parfois plusieurs injections d'hydrocortisone intra-rachidienne. Tous ceux qui présentaient un amaigrissement notable, et surtout des signes de chocs chroniques avec déshydratation, furent perfusés au sérum glucosé et salé isotonique, associé souvent à l'hydrocortisone I.V. ou cortancyl per os. Une couverture antibiotique a été fréquemment utilisée. Ce n'est qu'au bout de 24 heures ou 48 heures,

l'état général remonté, et toujours sous corticothérapie, que l'Arsobal a été administré.

Les résultats ont permis de vérifier l'efficacité de ce médicament : sur 20 malades, il n'y eut qu'un décès à déplorer, entré en état de coma profond lors de son admission, mais n'ayant présenté aucune manifestation typique d'intoxication arsenicale.

« Il est extraordinaire, écrit PEYROT, de constater la rapidité avec laquelle un malade grabataire, cachectique, escharrotique, incapable de retenir ses matières, plongé dans un état de torpeur et d'indifférence profonde interdisant toute alimentation, renaît littéralement à l'activité dans la semaine qui suit la première série d'Arsobal. Les résultats sont si rapides et brillants que, dans la plupart des cas, lorsqu'au bout de 15 jours il s'agit de renouveler la série d'Arsobal, on s'interroge sur son utilité, et celle-ci n'est finalement pratiquée qu'à titre systématique.

Ces observations ne font que confirmer l'extraordinaire efficacité de l'Arsobal dans les formes neurologiques de la trypanosomiase. Toutefois, il nous paraît intéressant de souligner qu'à côté de la thérapeutique trypanocide, la corticothérapie générale et surtout intra-rachidienne, associée à la réhydratation intraveineuse, constitue un adjuvant extrêmement utile ».

Observations personnelles.

Lors d'un récent séjour de 4 mois en Guinée (Conakry), de juin à octobre 1961, j'eus l'occasion personnellement de me rendre souvent au Centre de Traitement de la Trypanosomiase de Dubréka, où le Docteur ALEKO mit à ma disposition plus de 30 observations de malades en phase nerveuse, traités par l'Arsobal (seule, la Lomidine est utilisée pour les malades en période lymphatico-sanguine de la trypanosomiase).

Utilisant couramment et sans accidents un protocole d'emploi inconnu jusqu'à ce jour dans la littérature trypanosomienne (1 à 2 séries d'Arsobal à la dose de 5,5 mg/kg, espacées de 3 semaines, les 2 séries n'étant pratiquées que pour un taux d'albumine rachidienne supérieur à 0,30 g), les résultats obtenus demeurent très en faveur de ce médicament, à l'exception d'un seul cas de Mel B-résistance, que j'eus l'occasion d'examiner moi-même.

« Il s'agissait d'un homme de 32 ans, ayant été traité aupa-

ravant par 2 séries d'Arsobal et qui, en juin 1960, présentait des algies généralisées, de l'asthénie, une somnolence constante et une station debout difficile.

La ponction lombaire révélait alors 62 cellules par mm³, 0,75 g d'albumine et la présence de trypanosomes dans le L.C.R.

On revient alors au Moranyl 0,50-tryparsamide 1,50 (tous les 5 jours), à raison de deux séries de 12, espacées de 6 mois.

Le 7 juin 1961, le contrôle rachidien révélait 35 cellules, 0,45 d'albumine et l'absence de trypanosomes dans le L.C.R.

Alors qu'après les séries d'Arsobal, le malade était toujours somnolent, on note à cette date une logophobie, mais plus du tout de somnolence, et les troubles de la mémarche ont disparu.

Au début octobre 1961, le contrôle de P.L. est en attente, mais le psychisme de ce malade est tout à fait normal, ainsi que sa station debout, et il ne présente plus de somnolence ni aucune gêne dans les mouvements.

Un des cas les plus probants de guérison par l'Arsobal que j'eus l'occasion d'examiner, et avec qui je pus m'entretenir longuement, fut celui d'un homme de 25 ans qui, en janvier 1960, se présentait comme grabataire, somnolant constamment. L'examen du L.C.R. montrait alors 960 cellules par mm³, 0,75 g d'albumine et de multiples trypanosomes, que l'on retrouvait en grand nombre dans les ganglions et le sang.

Les 26, 27 et 28 janvier 1960, il reçut une injection d'Arsobal I.V. quotidienne, à la dose de 5,5 mg/kg, ainsi que les 19, 20 et 21 février 1960.

Contrôlée en septembre 1960, puis le 15 septembre 1961, la ponction lombaire montrait alors 3 cellules par mm³, 0,23 g d'albumine et l'absence de trypanosomes, de même que dans le sang et les ganglions.

Le malade était en très bon état général, et s'exprimant parfaitement en français, j'eus l'occasion de constater l'intégrité absolue de son psychisme, le malade ne présentant par ailleurs aucune séquelle de sa trypanosomiase ».

Posologie optima en deuxième période (méningo-encéphalique).

De tous les essais pratiqués, et des différents protocoles d'emploi utilisés, il ressort qu'en dessous de 3,6 mg/kg, le nombre des échecs va rapidement croissant, et on estime avec FRIEDHEIM

que cette dose ne peut jamais être abaissée, surtout lors de la première injection.

Des doses de 4 mg/kg ayant été tolérées sans le moindre accident, auxquelles succédèrent des cures comportant jusqu'à 30 injections de 3,6 mg/kg sans incident, semblent démontrer que « vouloir tâter la sensibilité du malade par petites doses, c'est l'exposer à l'échec final ».

En fait, c'est la sensibilité du malade au produit qui est bien plus à redouter que la quantité injectée de celui-ci.

Pour ce qui est du rythme à adopter, on retiendra que les tentatives faites pour traiter les malades par injections espacées, par exemple à raison de 2 fois par semaine, se sont soldées par des échecs.

D'autre part, le malade ne tirera guère bénéfice d'un traitement qui comporterait plus de 8 à 12 injections.

C'est le mode de traitement, proposé par NEUJEAN et EVENS, tenant compte de l'état du L.C.R., qui est actuellement adopté presque partout en Afrique :

a) Chez le malade parvenu au stade méningo-encéphalique, et qui n'a jamais été traité pour sa trypanosomiase :

— s'il y a moins de 20 lymphocytes dans le L.C.R. : on pratiquera une seule cure de 3 jours, à la dose de 3,6 mg/kg ;

— si le L.C.R. contient de 20 à 100 lymphocytes par mm³ : 2 cures de 3 jours séparées par 1 semaine de repos sont prescrites ;

— si le nombre des lymphocytes du L.C.R. dépasse 100 par mm³, le malade sera traité par 3 cures, les deux premières espacées par une semaine, la dernière de 15 jours.

b) Chez le malade déjà traité pour trypanosomiase :

— si la lymphocytose ne dépasse pas 20 éléments par mm³ et si l'albuminorachie est normale, le malade sera traité par une cure de 3 jours ;

— si l'albuminorachie est élevée, le nombre de cures de 3 jours varie selon la lymphocytose : si elle est inférieure à 20 éléments par mm³, 2 cures à une semaine d'intervalle ; si elle est comprise entre 20 et 100 éléments par mm³, 3 cures, la dernière après un intervalle de 15 jours, enfin, si elle est supérieure à 100 éléments par mm³, 4 cures, les 2 premières espacées d'une semaine, les deux dernières chaque fois de 15 jours.

Après 10 ans d'application, marqués trop souvent par des accidents graves qui faillirent discréditer la médication, on peut conclure maintenant que le protocole d'emploi a été finalement mis au point et que, sous réserve d'un certain nombre de précautions, le Mel B peut être utilisé efficacement dans le traitement de la trypanosomiasé à sa phase nerveuse. Toutefois, il ne peut être employé que sous surveillance médicale, chez des malades pas trop âgés, exempts de tares hépatiques ou rénales, et « préparés » (repos préalable de 8 à 15 jours avant la cure avec vitaminothérapie B1, recherche d'albumine, etc...).

Le matériel d'injection doit être stérilisé à la chaleur sèche, et l'injection IV. pratiquée sur le malade à jeun, étendu et demeurant à la diète pendant 5 heures après la piqûre.

La surveillance ultérieure du malade comportera un examen systématique du L.C.R. tous les mois pendant 3 mois consécutifs, tous les trimestres pendant 1 an, et tous les semestres durant l'année suivante.

V. — Problème de la rechute et de son traitement

Ce problème en implique un autre, celui de la guérison.

La réussite ou l'échec d'un traitement d'attaque est souvent difficile à apprécier dans les premiers mois qui suivent celui-ci. On s'appuiera sur l'observation clinique, et surtout sur les résultats des examens de laboratoire. La disparition définitive du trypanosome est une signature de guérison lorsque, après de multiples recherches, elle est constatée pendant un temps suffisamment long. Il faut toutefois prendre en considération que dans de nombreux cas, même traités à la période lymphatico-sanguine, l'échec du traitement n'est pas décelé par la présence du trypanosome, mais bien par l'image fournie par l'analyse du L.C.R. Le contrôle de ces malades traités doit donc porter, outre la recherche répétée du protozoaire, un examen minutieux et périodique du L.C.R.

En principe, les malades au stade de méningo-encéphalite (ou d'irritation méningée) faisant un rechute ont dû être traités précédemment par un arsenical. Que ce soit avec la tryparsamide ou avec l'Arsobal, la reprise du traitement avec le Mel B ou Arsobal s'impose. Le traitement sera intensif, et éventuellement

répété si le malade le supporte bien, même si les éléments biologiques d'appréciation sont des plus satisfaisants. La présence de trypanosomes après une cure d'Arsobal n'exclut pas une réussite ultérieure avec de nouvelles cures d'Arsobal.

Les chances de guérison des malades chez lesquels le traitement d'attaque a échoué, et que l'on soumet à un traitement à l'Arsobal, sont de :

— 90 % pour ceux qui ont été traités au Bayer 205 ou à la Lomidine

— 88 % pour ceux qui ont été traités à la Tryparsamide

— 50 % pour ceux qui ont été traités à l'Arsobal.

En cas d'échecs après le traitement de la rechute, le problème thérapeutique devient plus difficile, et les chances de guérison du malade se réduisent considérablement. Toutes les tentatives sont alors permises, et il est impossible de fixer une ligne de conduite à ce stade.

VI. — Mel B résistance

Au Cameroun, la Mel B-résistance s'est révélée dans 3,6 % des cas. FRIEDHEIM montra qu'elle s'observe dans deux conditions : associée à la tryparsamido-résistance, comme caractère inhérent à certaines souches de trypanosomes ; et développée dans l'organisme de l'homme infesté, à la suite d'un traitement inefficace, avec une substance contenant le même radical phényl-mélaminyll que le Mel B.

Mais en 1953, CECCALDI, retrouvant des trypanosomes dans le L.C.R. de 7 anciens trypanosomés parasités ou non avant traitement, et ayant reçu au total de 14,4 à 28,8 mg/kg d'Arsobal, mit en évidence ainsi l'existence de souches qui, résistantes à la Tryparsamide, n'en ont pas moins résisté à l'Arsobal, et cela malgré que le Mélarsen (en raison de son anneau mélanine) contienne certains groupes du type amidine, qui ne sont pas présents dans la Tryparsamide, et avec lesquels les trypanosomes n'étaient pas encore entrés en contact.

VII. — Accidents de la chimiothérapie par le Mel B

A. — Accidents immédiats après la première injection.

Les incidents immédiats, bien que rarement signalés, sont assez fréquents : fièvre brusque, malaise général, nausées, vertiges, congestion de la face.

Ils sont brutaux et de courte durée. Sans gravité, ils disparaissent au cours des injections suivantes.

B. — Accidents toxiques des premières heures et des premiers jours.

Ces accidents sont certainement beaucoup plus fréquents que ceux qui ont été rapportés. Ils commencent immédiatement après la troisième ou quatrième injection de Mel B. Ils ont des manifestations multiples :

- fièvre à 38°, 39° avec frissons et tremblements
- malaise général, courbatures, céphalées (constantes)
- nausées, vomissements parfois incoercibles
- oligurie, albuminurie
- accidents névritiques, hoquet
- érythèmes maculeux variables
- purpuras cutanés, hémorragies viscérales, hématuries.

Ces accidents sont toujours bénins, et leur durée ne dépasse pas 3 ou 4 jours.

Leur diagnostic est cependant très important, car ils paraissent être les signes annonciateurs de saturation arsenicale, et avoir fréquemment pour cause un retard d'élimination ou une insuffisance fonctionnelle de fixation, due à des lésions viscérales latentes ou connues.

Ces accidents sont de véritables « signaux d'alarme », imposant l'arrêt de la médication.

En 1954, MICHIELSEN et TRIEST, ayant eu l'attention attirée sur certains signes qui semblaient indiquer une toxicité particulière pour le myocarde, ont observé 6 nouveaux cas de trypanosomiase, traités à l'Arsobal avec toutes les précautions d'usage.

Les signes les plus évidents d'atteinte myocardique furent

trouvés au cours d'examens électrocardiographiques répétés. Dans 5 cas, on note une diminution du voltage de l'onde T, par rapport à l'E.C.G. enregistré avant traitement ; dans certains cas les ondes T avaient presque disparu.

A cette diminution de voltage de l'onde T, s'ajoutait une déviation du vecteur T, qui avait tendance à s'opposer au vecteur QRS. Cette déviation primaire de l'onde T et l'augmentation de l'angle spatial entre les vecteurs QRS et T indiquaient sans aucun doute une atteinte du myocarde. D'autre part, dans 3 cas, on notait une augmentation appréciable de la tension artérielle, qui survint très tôt au cours du traitement et persistait encore trois mois après la dernière injection.

Si ces signes de myocardite ne semblent pas devoir faire suspendre le traitement à l'Arsobal, il faut cependant demeurer très attentif à ces complications, les traiter et limiter la cure d'Arsobal au minimum possible.

C. — Accidents réactionnels graves des premiers jours.

Selon les statistiques, 2,5 à 6 % des trypanosomés traités par le Mel B présentent des complications neurologiques.

1° *Forme classique* : encéphalopathies.

Ces accidents, pour les protocoles à série unique, apparaissent en moyenne au sixième jour, soit 2 à 3 jours après la fin du traitement. Pour les protocoles à 2 séries d'injections, ils surviennent plus tardivement, en moyenne au 14^e jour après le début du traitement, c'est-à-dire, dans la plupart des cas, au cours même de la reprise médicamenteuse, ce qui peut s'expliquer par la décharge arsenicale observée sous l'effet d'une nouvelle série d'injections.

Le malade qui, tous les jours auparavant, s'était réjoui du mieux être dû à la thérapeutique, se plaint brusquement de violentes céphalées, de vomissements et de vertiges. Il présente une congestion de la face et des conjonctives, un œdème de la face, un érythème, une diarrhée profuse, liquide, aparasitaire.

De plus en plus agité et obnubilé, il entre au bout de quelques heures dans un profond coma, soit directement, soit dans la moitié des cas, après une période de convulsions subintrantes.

Cette forme encéphalopathique est mortelle dans 90 % des cas. L'évolution se fait en une seule poussée. La guérison, rare, survient sans séquelles.

En 1958, RICHER, LOTTE et DUCASSE rapportent le rôle aggravant certain de la médication arsenicale dans les encéphalopathies malignes qui ont paru résulter de la rencontre du virus grippal asiatique et du trypanosome.

2° *Forme psychique.*

Dans plusieurs cas ont été signalés des troubles psychiques après traitement au Mel B. La plupart de ces observations n'avaient d'ailleurs pas été classées parmi les accidents dus à la thérapeutique. Cet ensemble de confusion mentale, avec désorientation dans le temps et l'espace, avec agitation physique et verbale désordonnée, faisait parler de neuro-réactivations. En fait, ces observations doivent être reconnues comme des « encéphalopathies arsenicales à forme démentielle ».

Elles ont les mêmes caractéristiques évolutives que les précédentes. Elles apparaissent en même temps que d'autres signes classiques d'intolérance : éruption, diarrhée ; leur pronostic paraît moins sévère (3 guérisons sur 5 observations). Leur apparition peut être cependant plus tardive (20 jours) et leur guérison plus lente.

Il est intéressant de noter que, si le syndrome neurologique éclate de façon imprévisible, il est en réalité précédé de quelques petits signes qu'il faut savoir interpréter, notamment des troubles du comportement observables la veille de l'accident. Si cette découverte n'enraye pas l'évolution des phénomènes, elle en atténue du moins la gravité, par l'interruption immédiate du médicament et son remplacement par un traitement détoxifiant.

D. — **Accidents tardifs.**

1° Névrites périphériques des membres inférieurs :

Elles peuvent durer de 1 à 6 mois et s'observent aux fortes doses, s'accompagnant de troubles de la marche, d'une aréflexie et d'un signe de Romberg positif. Ces névrites sont assez tardives et apparaissent en général dans le deuxième septenaire, en fin de traitement.

Un traitement rapide et intensif à la vitamine B1 (100 à 200 mg par voie intra-veineuse) permet de réduire rapidement tous les symptômes.

Des douleurs diffuses dans les jumeaux et aux faces plantaires sont des signes précurseurs de l'apparition de ces troubles nerveux.

2° Eczéma toxique :

Deux observations d'eczéma arsenical ont été publiées, qui se sont terminées par la mort, 20 et 30 jours après le début du traitement.

Une seule observation d'érythrodermie vésiculo-œdémateuse fatale a été signalée, l'éruption ayant commencé le vingtième jour après la première injection.

3° Diarrhées :

20 jours en moyenne après le début du traitement, le malade asthénisé, amaigri, présente une diarrhée profuse d'apparence banale : selles abondantes, liquides, fréquentes, non accompagnées de phénomènes douloureux, et aparasitaires. On ne note aucun autre signe toxique d'accompagnement.

Le problème diagnostique soulevé par ces formes qui évoluent défavorablement dans 90 % des cas, est très délicat, mais leur relative fréquence après traitement arsenical les fait considérer comme des diarrhées toxiques.

Les manifestations toxiques pouvant apparaître assez tardivement, il est préférable, après les dosages élevés (plus d'une cure), de garder le malade en observation pendant une quinzaine de jours au moins.

E. — Traitement de ces accidents.

C'est le recours classique aux détoxifiants, type B.A.L., qui est encore pour l'instant le moyen le plus efficace que l'on puisse employer dans le traitement des accidents graves de la chimiothérapie au Mel B.

Il paraît cependant important d'insister sur la nécessité :

1° d'un emploi précoce du médicament (à raison de 4 à

5 injections I.M. de 1,5 cm³ par jour, pendant 6 à 10 jours, d'une solution huileuse de B.A.L. à 10 %) ;

2° d'un contrôle de la concentration du toxique, car une hyperconcentration en B.A.L. aboutirait à ajouter son effet toxique propre à celui de l'arsenic ;

3° d'un traitement concomitant de la surinfection ou des lésions des organes, le B.A.L. n'agissant qu'en neutralisant le toxique et facilitant son élimination, mais n'ayant par lui-même aucun effet sur les réactions ou les lésions que celui-ci a déjà provoquées (adjonction de transfusions, injections para-vertébrales de novocaïne, et vitaminisation intense de l'organisme, solution hypertonique glucosée, sulfate de magnésie, déconnexion).

Il ne faut pas cesser trop tôt la médication détoxifiante, les signes d'intoxication pouvant reprendre après une amélioration transitoire.

Dans quelle mesure le B.A.L. a-t-il lui-même une action favorable dans le traitement d'une intoxication par un produit déjà saturé en B.A.L., comme le Mel B ? Ceci est vraisemblablement fonction du coefficient de dissociation de ce corps dans l'organisme, à moins que l'addition d'une certaine proportion de B.A.L. à la molécule du Mel B n'aboutisse à un nouveau complexe « surbalisé », moins toxique et plus facile à éliminer.

VIII. — Séquelles de la trypanosomiase après traitement au Mel B

FIRLAFIJN signale que, parfois, après traitement au Mel B et retour à la normale du L.C.R., peuvent persister certains troubles psychiques et neurologiques stationnaires, semblant devoir être considérés comme des séquelles.

PESTEL et BOUVRY pensent qu'il s'agit plus de cicatrices que de processus évolutif. Ce ne sont pas les petits troubles de l'équilibre, témoins de la diffusion des lésions, qui sont les plus gênants pour les malades, mais les troubles précis du sommeil : somnolence facile, paradoxale, et qui risque de survenir, dès que le sujet se trouve assis, immobile pendant un certain temps.

C'est contre ces troubles fonctionnels que les auteurs ont utilisé le MERATRAN (4 comprimés par jour), dont les propriétés physiologiques sont précisément de stimuler l'activité cérébrale, sans toutefois aboutir aux états d'excitation qui accompagnent l'emploi des amphétamines.

Le résultat, sur le plan fonctionnel, est nettement encourageant, et si rien n'est modifié sur le plan des signes objectifs cérébelleux, la tendance au sommeil a totalement disparu.

En conclusion de cette étude du Mel B ou Arsobal, tous les auteurs, avant l'apparition du Mel W, s'accordaient sur les indications précises et salutaires de ce produit dans la période de méningo-encéphalite de la maladie du sommeil, où la Tryparamide (encore utilisée cependant par quelques praticiens, en association avec la Lomidine, en raison des accidents rares, mais graves du Mel B), avait perdu considérablement de sa valeur, par suite de l'apparition dans certaines régions d'une chimiorésistance qui s'est rapidement généralisée.

Il en était de même dans la période de réaction méningée où, dès l'apparition de signes d'irritation, décelés par l'analyse du L.C.R., et même en l'absence de trypanosomes, un traitement au Mel B devait être rapidement entrepris, ainsi que dans les différentes rechutes observées après traitement par les différents trypanocides généralement utilisés, et pouvant s'observer à tous les stades de la maladie.

LE MEL W

En 1958, FRIEDHEIM, poursuivant ses recherches sur le traitement de la trypanosomiase, décrit un nouveau dérivé du phénylarsénoxyde, obtenu en combinant celui-ci à l'acide dimercaptosuccinique ou à ses sels alcalins (de sodium ou de potassium), qu'il a dénommé Mel W ou pentylthiarsaphenyl-méla mine (dénommé aussi 9955 RP ou Trimélarsan).

I. — Chimie

Le Mel W se présente sous la forme d'une poudre blanche, soluble dans l'eau, le propylène glycol et le mélange propylène-glycol-éthanol en toutes proportions, insoluble dans l'éthanol seul, le méthanol, le propanol, le buthanol, l'acétone, le dioxane et le cyclohexanol.

La solution aqueuse conservée au réfrigérateur à plus 10° C est stable pendant 2 ou 3 heures. Le produit, en solution tamponnée pH 10,5, est stable pendant 2 ou 3 jours dans les mêmes conditions de température, à + 10° C.

Dans la préparation FRIEDHEIM, le produit est présenté sous forme de poudre blanche, instantanément soluble dans l'eau, chaque flacon renfermant 100 mg de poudre, à dissoudre au moment de l'emploi dans 2 ml d'eau physiologique.

Depuis lors, les Laboratoires Spécia ont préparé en France le 9955 RP (Trimélarsan), à mettre en solution au moment de l'emploi dans l'eau distillée (200 mg dans 3 ml), ce qui améliore la tolérance locale.

II. — Biologie

De la communication de SCHNEIDER et LEVEUF, faite à la Société de Pathologie Exotique, il ressort que le Mel W est deux fois moins toxique que le Mel B pour la souris blanche, et que son activité trypanocide est égale à celle de ce dernier.

Chez le rat blanc de 140 à 160 g, NODENOT et ses collaborateurs ont déterminé, par la méthode des totaux cumulatifs de REED et MUENCH, la DL 50 comparée Arsobal-Mel W, qui s'avère onze fois supérieure pour le Mel W (44,41 mg contre 3,86 mg pour l'Arsobal).

En étudiant les concentrations sanguines, NODENOT rapporte également que le Mel W donne avec le bêta-naphtol en solution ammoniacale, et après diazotation, une coloration jaune à jaune orangé, suivant la quantité présente. Le maximum de coloration est atteint au bout de 5 minutes. La coloration obtenue est proportionnelle à la teneur en Mel W.

La réaction au bêta-naphtol n'étant pas assez sensible dans le cas de l'urine, et de plus, la coloration intrinsèque de cette dernière étant fort gênante, on a utilisé pour l'étude des éliminations urinaires en Mel W et arsenic, la propriété que possède le Mel W de donner, en milieu alcoolique avec le furfurol et en présence d'acide sulfurique, une coloration violette proportionnelle à sa concentration.

Quant à l'arsenic, il a été dosé dans les urines suivant la technique de MONNET, la précipitation de l'arsenic s'effectuant par le réactif de BOUGAULT, et la titration finale par iodométrie.

Des résultats de l'étude de la circulation sanguine et de l'élimination urinaire du Mel W, il ressort que le produit s'élimine très rapidement, s'accumulant moins que l'Arsobal dans l'organisme, ce qui diminue notablement les risques d'accidents inhérents à toute médication arsenicale.

Les techniques de dosage indiquées par NODENOT et collaborateurs ont été l'objet de diverses critiques ; aussi, à l'heure actuelle, la majorité des auteurs s'accordent sur le fait qu'il est préférable de doser l'arsenic lui-même par la méthode classique.

III. — Résultats thérapeutiques

La première publication, de FRIEDHEIM et JONGH, date de 1959, et ces auteurs y rapportent les résultats obtenus avec le Mel W dans le traitement de 8 cas de trypanosomiase africaine à *T. gambiense* :

(2 cas en première période, dont l'un avec des trypanosomes limités au sang, et l'autre présentant une atteinte importante des ganglions cervicaux ;

3 cas de second stade, présentant une atteinte ganglionnaire importante, et une somnolence marquée ;

2 cas de second stade, en semi coma ;

1 cas tardif de second stade, avec troubles nerveux et mentaux très prononcés).

Le Mel W a été administré à des doses quotidiennes de 1 à 5 mg/kg, en 2 séries de 4 jours consécutifs, espacées l'une de l'autre d'une dizaine de jours.

A. — Effet trypanocide dans le sang et les ganglions.

Les trypanosomes avaient disparu du sang et des ganglions dans les deux premières heures suivant la première injection intra-musculaire de 80 à 200 mg de Mel W (3,2 à 4,5 mg/kg).

Des examens ultérieurs répétés en montrèrent toujours la négativité tant dans le sang que dans les ganglions.

B. — Effets du Mel W sur le L.C.R.

Un traitement de 4 jours au Mel W élimine les trypanosomes du L.C.R., 9 à 28 jours après le début du traitement, et réduit considérablement le nombre des cellules pathologiques en 1 à 2 semaines.

Pendant les 2 premiers mois écoulés après le traitement, l'effet sur la teneur totale en protéines est assez lent.

Un tel comportement de la valeur totale en protéines, qui se rapproche des valeurs normales plus lentement que le nombre des cellules, est comparable à ce qu'on observe avec le Mel B.

De même qu'avec le Mel B, une amélioration immédiate des perturbations du L.C.R., provoquées par le Mel W, peut être suivie par une élévation temporaire du nombre des cellules et de la teneur en protéines (« orage liquidien » de LE ROUZIC), mais dans une proportion de cas très inférieure.

Les périodes au cours desquelles les malades ont été suivis sont de 110 à 314 jours. Le sang, les ganglions et le L.C.R. demeurèrent, de façon persistante, exempts de trypanosomes.

Quant au nombre de cellules pathologiques et à la teneur totale en protéines du L.C.R., avant et après le traitement au Mel W, ils sont des plus probants :

Malades	Avant le traitement	Après le traitement
3	28/0,25	3/0,26 au 192 ^e jour
4	37/0,25	2/0,22 au 110 ^e jour
5	75/0,56	2/0,36 au 278 ^e jour
6	52/0,56	1/0,28 au 296 ^e jour
7	120/0,45	33/0,46 au 165 ^e jour
8	237/0,50	7/0,29 au 149 ^e jour

C. — Effets du Mel W sur les symptômes cliniques.

Les ganglions lymphatiques tuméfiés ont diminué de volume et ont durci au bout d'un mois. La somnolence a cédé au cours d'une semaine. L'état spastique et les tics faciaux, par contre, ne se sont améliorés lentement qu'au bout de plusieurs mois. Deux femmes, aménorrhéiques avant le traitement, étaient enceintes près du terme, lors des derniers contrôles.

D. — Effets du Mel W sur les altérations psychiques.

Des troubles psychiques hallucinatoires et obsessionnels peuvent apparaître, après que le traitement ait dissipé la somnolence et l'adynamisme qui les masquaient. Dans un cas, un comportement maniaque violent a demandé un traitement à la chlorpromazine, qui a pu être suspendu lorsque le malade s'est calmé, 16 jours après le traitement.

E. — Dosage et tolérance.

Dans les 7 cas de trypanosomiase confirmée, le traitement par le Mel W n'a causé aucune réaction locale ou générale, et la guérison s'est poursuivie sans accident. Les résultats des examens du sang et d'urine ne révélèrent aucun effet toxique du médicament.

Mais dans le dernier cas (malade à un stade avancé), les 2 premières doses de 150 et 200 mg (3 et 4 mg/kg) furent suivies d'une forte prostration.

Cette observation confirme l'opinion émise au sujet du Mèlarsen et du Mel B, à savoir que les cas à un stade avancé, avec mauvais état général et symptômes mentaux et nerveux, nécessitent de faibles doses initiales, telle que 1 mg/kg. Lorsque l'état général s'est amélioré, après une ou plusieurs semaines, le traitement peut être repris avec des doses croissantes.

Quelques mois plus tard, DE JONGH et FRIEDHEIM, dans une nouvelle note, font état des résultats observés dans une série de onze autres cas de maladie du sommeil, dont 2 en phase lymphatico-sanguine et 9 au stade méningo-encéphalique ; ces résultats, qui confirmaient les premières constatations, ont permis aux auteurs de mieux préciser la posologie du Mel W dans le traitement de la trypanosomiase africaine :

a) Chez les malades en bon état général, ils préconisent l'administration par voie I.M. ou sous-cutanée d'une dose de 2 mg/kg le premier jour, et de 4 mg/kg les 3 jours suivants, en ne dépassant pas une dose de 200 mg par injection. Cette posologie serait recommandable, aussi bien pour les malades en première période que pour ceux se trouvant en phase méningo-encéphalique ; toutefois, pour ces derniers, une deuxième série, identique à la première, sera faite après un repos de 2 semaines.

La première injection de chaque série, faite à la moitié de la dose des suivantes, sert à explorer la sensibilité du malade vis-à-vis du médicament.

b) Chez les malades en mauvais état général ou vus à un stade avancé de la deuxième période, présentant des troubles nerveux (fibrillation de la langue, tics faciaux, mouvements d'adiadococinésie), ou psychiques, il est indispensable de commencer le traitement avec de faibles doses, telles que 1 mg/kg

pendant 3 à 4 jours ; après une ou plusieurs semaines, lorsque l'état général du malade s'est amélioré, on peut alors reprendre le traitement avec des doses croissantes.

Les résultats thérapeutiques, très satisfaisants, sur le L.C.R. dans son ensemble, ne peuvent que confirmer ceux de la première observation de FRIEDHEIM :

Malades	Avant le traitement	Après le traitement
1	380/0,56	3/0,27 au 217 ^e jour
2	225/0,50	2/0,26 au 275 ^e jour
3	4/0,20	2/0,20 au 89 ^e jour
4	36/0,56	1/0,26 au 273 ^e jour
5	1/0,22	1/0,20 au 274 ^e jour
6	165/0,95	1/0,24 au 155 ^e jour
7	116/0,50	1/0,20 au 136 ^e jour
8	9/0,26	1/0,24 au 120 ^e jour
9	21/0,32	1/0,20 au 79 ^e jour
10	82/0,29	2/0,23 au 80 ^e jour
11	22/0,35	7/0,22 au 33 ^e jour

Dans cette note également, les auteurs rapportent l'effet thérapeutique très net du Mel W dans un cas d'une gravité si exceptionnelle qu'il nous semble important de la rapporter ici dans son intégralité :

« Il s'agit d'un garçon âgé de 2 ans, pesant 6,3 kg, somnolent depuis l'âge de 6 mois, dépisté dans un état cachectique, en opisthotonos, criant au moindre attouchement. Il présente une dyschromie du type Kwashiorkor, un œdème généralisé, des escarres de décubitus au dos, des ganglions cervicaux, cubitaux, inguinaux tuméfiés, où pullulent des trypanosomes. Les trypanosomes se trouvent au nombre de 10.700 par mm³ de sang et de l'ordre de 100 par mm³ de L.C.R., qui contient 165 cellules par mm³ et 95 mg % d'albumine. Une tentative en vue d'améliorer l'état général par une alimentation riche en protéines et vitamines, et par un traitement au norandrostenolone, poursuivie pendant 16 jours, n'aboutit qu'à une nouvelle perte de poids de 450 g., correspondant à une diminution des œdèmes. Pendant cette période, la température oscille entre 39°5 et 36°. On commence alors le traitement, avec une série de 6 injections I.M. quotidiennes de Mel W, soit 5 mg le premier jour, 10 mg le 2^e jour, 30 mg le 3^e jour, 50 mg les 4^e, 5^e et 6 jours.

Le 3^e jour du traitement, l'enfant devient moins irritable, les escarres, sans aucun autre traitement, commencent à se fermer, et la température devient normale.

Le 6^e jour, les cris, jusqu'ici presque continuels, deviennent rares, l'opisthotonos et la spasticité se maintiennent.

Le 9^e jour, il fait une poussée fébrile à 39° accompagnant un érythème morbilliforme et une desquamation plantaire qui disparaissent en 2 jours, sans soins particuliers.

Un mois après le début du traitement, l'enfant, quoique n'ayant pas augmenté de poids, est dans un état général nettement amélioré, moins rigide, souriant aux visiteurs. A ce moment, il est atteint de rougeole et de dysenterie bacillaire, son état devient précaire et son poids baisse le 70^e jour à 5,5 kg. A la suite du traitement, avec un sulfamide et du testostérone, l'amélioration reprend et l'enfant présente un appétit vorace.

Le 90^e jour, il se maintient, aidé, en position assise.

Le 104^e jour, il mange seul et se tient debout accroché au lit.

Un mois plus tard, il s'assied sans aide et, posé par terre, il rampe activement, d'une façon curieuse, les jambes étant plus atrophiées que les bras. L'état spastique diminue progressivement.

Cinq mois après le début du traitement, il quitte l'hôpital, capable de se tenir debout et de faire quelques pas, pesant 7,8 kg, en augmentation de 33 % sur son poids minimum. (L.C.R. : 1 cellule par mm³, 0,24 g d'albumine %, pas de trypanosomes rachidiens) ».

Ces observations faites sur 11 sommeilleux, confirmant les résultats des 8 observations antérieures, tendent donc à indiquer que le Mel W est un trypanocide très actif, bien toléré, applicable par injections I.M. dans tous les stades de la maladie du sommeil.

A la suite de cette publication, JONCHÈRE écrit que la présentation d'un dérivé hydrosoluble, pouvant être injectée, sans réaction locale, par voie I.M. ou sous-cutanée, est un progrès appréciable sur le Mel B, en particulier chez les jeunes enfants, où il peut être malaisé de recourir à la voie intraveineuse. Mais ce gain dans la pratique de la mise en œuvre du traitement, ne doit pas faire oublier qu'il s'agit d'agents thérapeutiques très actifs, mais pouvant occasionner des accidents très sérieux, ce qui l'incite à penser que ce produit ne puisse être utilisé par des

infirmiers en brousse, pour le traitement ambulatoire des trypanosomés.

A ceci, FRIEDHEIM rétorque que la présence du groupement phénylmélatamine que possède, comme l'Arsobal, le Mel W, n'expose pas obligatoirement les malades à l'encéphalite et à l'érythrodermie, et il ne voit pas pourquoi, après approfondissement de l'étude du Mel W, ce composé ne saurait être utilisé en brousse.

Plus récemment, en 1960, NODENOT, CHARTOL, RIDET et DESMOULINS ont rapporté les résultats d'essais portant sur le traitement de 8 cas de trypanosomiasse africaine, dont 2 en première période, et 6 en période nerveuse.

Dans les 8 cas observés de malades non encore traités, la disparition rapide et définitive des trypanosomes du système lymphatico-sanguin, quelques heures après la première injection du Mel W, confirme le pouvoir trypanocide intense de ce dernier sur les parasites de la périphérie.

Si la posologie du Mel W en première période (1 injection I.M. de Mel W à la dose de 3,6 mg/kg) paraît procurer une concentration suffisante pour détruire les trypanosomes du système lymphatico-sanguin, les résultats obtenus dans la période de réaction méningée et la période de méningo-encéphalite prouvent que ce composé aquasoluble traverse la barrière méningée.

Toutefois, les résultats obtenus par ces auteurs sont beaucoup moins probants que ceux communiqués par FRIEDHEIM, et ils pensent qu'il faudra utiliser des doses plus élevées, pour obtenir des résultats aussi brillants que ceux donnés par le Mel B.

En effet, si chez 2 des 3 malades en deuxième période au début, dite « période de réaction méningée », les résultats obtenus furent satisfaisants à la dose employée (3 injections I.M. quotidiennes de Mel W avec plafond de 200 mg), le troisième, par contre, peut être considéré comme un échec, à cause de la remontée du taux d'albumine au 8^e mois de l'observation (0,35 g au lieu de 0,25 g au début du traitement), du nombre constamment anormal des éléments figurés dans le L.C.R. (6, 5,4, 6,4, 4,8, 6,4) et de la perte de poids.

Quant aux 3 malades en deuxième période, c'est surtout le malade en période avancée, et présentant des troubles psychiques, qui a le plus bénéficié du traitement au Mel W.

Il a reçu 2 séries de 4 injections quotidiennes I.M. de Mel W,

séparées par un repos de 8 jours, la première série a été faite à doses progressives, étant donné son état général (1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg), la deuxième série consistant en 4 injections I.M. quotidiennes, à la dose de 5 mg/kg.

Le L.C.R. montrait plus de 1.000 cellules et 0,80 g d'albumine avant le traitement, 1 mois après le début de celui-ci, on ne retrouvait plus que 15,6 cellules et 0,30 g d'albumine, le syndrome confusionnel ayant disparu pendant la première semaine du traitement.

Si l'un des deux autres malades en période nerveuse a été amélioré par les 2 séries de Mel W, espacées de 8 jours, à des doses de 4 mg/kg avec plafond de 250 mg (12,8 cellules, 0,40 g d'albumine et absence de trypanosomes dans le L.C.R. 3 mois après le début du traitement, alors qu'il présentait avant 160 cellules, 0,56 g d'albumine et des trypanosomes dans le L.C.R.), le second malade s'est révélé être un échec, après 4 séries de Mel W.

En effet, ce malade de 40 ans, présentant 235,6 cellules, 0,56 g d'albumine et des trypanosomes dans le L.C.R., fut traité par 2 séries de 3 injections de Mel W à 3,6 mg/kg, séparées par un intervalle de 15 jours, avec plafond de 190 mg ; 75 jours après, la P.L. de contrôle devait révéler 139,8 cellules, 0,40 g d'albumine et la présence de trypanosomes dans le L.C.R.

On reprit alors le malade par 2 séries de 4 injections quotidiennes de Mel W à 4 mg/kg, espacées de 15 jours, avec plafond de 200 mg.

Deux mois après, le contrôle du L.C.R. mettait alors en évidence 215,6 cellules, 0,40 g d'albumine et toujours la présence de trypanosomes, une perte de poids de 2 kg étant de plus notée chez ce malade.

Quant au seul malade en deuxième période avec trypanosomes résistants, qui fut traité par 4 séries de Mel W, les auteurs ne purent conclure qu'à un échec de cette thérapeutique.

Après avoir reçu une série de 5 Lomidine + 10 Moranyl-Tryparsamide, 4 séries de 12 Moranyl-Tryparsamide, 1 série de 12 Tryparsamide et 4 séries de Mel B, le contrôle du L.C.R. de ce malade mettait en évidence 125,6 cellules, 0,40 g d'albumine et la présence de trypanosomes.

Après 3 séries de 4 injections de Mel W à jours passés, séparées par un repos de 8 jours, à la dose de 3,6 mg/kg, la P.L. de contrôle

pratiquée deux mois après le début du traitement révélait 76 cellules, 0,45 g d'albumine et la présence de trypanosomes dans le L.C.R.

On reprit alors 2 séries de 4 injections quotidiennes de Mel W, à la dose de 5 mg/kg, à un mois d'intervalle, mais le L.C.R. contenait toujours 56 cellules, 0,45 g d'albumine et des trypanosomes, deux mois après.

Les auteurs décident de reprendre alors le malade par d'autres thérapeutiques.

C'est en 1961 que SCHNEIDER, LEVEUF et TANGARA rapportent une très importante expérimentation, réalisée dans la région de Bamako, avec le 9955 RP (Trimélarsan-Spécia), portant sur 69 trypanosomés, dont 39 en période lymphatico-sanguine (moins de 5 lymphocytes par mm³, moins de 0,25 g d'albumine par litre, et pas de trypanosomes dans le L.C.R.) et 30 en période nerveuse.

Pour les malades en période lymphatico-sanguine, la posologie appliquée fut d'une injection unique de 4 mg de Pentylthiarsaphénylmélatamine par kg de poids corporel, avec plafond de 200 mg, alors que pour ceux en période nerveuse, elle fut d'une série de 4 injections quotidiennes, à doses croissantes : 1, 2, 3 et 4 mg/kg avec plafond de 200 mg par injection.

Si la tolérance du produit était excellente, la voie intramusculaire provoquait cependant des douleurs locales assez vives, susceptibles de déterminer une impotence fonctionnelle durant 1 ou 2 jours. Aussi les auteurs essayèrent-ils la voie sous-cutanée, qui semble mieux tolérée par les malades, et qu'ils utilisèrent de façon systématique.

Des contrôles qui ont pu être effectués sur 34 trypanosomés en première période et sur 30 en deuxième période, les auteurs mettent en évidence 2 faits caractéristiques du traitement par le 9955 RP : « tout d'abord, l'extrême rareté de « l'orage liquidien » de LE ROUZIC qui, lors des traitements par le Mel B, est, au contraire, presque la règle.

En second lieu, la réduction extrêmement rapide du taux de l'albumine dans le L.C.R., alors qu'avec toutes les autres thérapeutiques, la régression est beaucoup plus lente, l'hyperalbuminorachie persistant à différents degrés pendant des années, comme séquelle de la maladie ».

Sur les 34 malades contrôlés entre 5 mois et demi et 7 mois

après le traitement, 33 présentent un L.C.R. normal, le seul légèrement pathologique étant probablement dû à un « orage liquidien » tardif (24 cellules et 0,25 g d'albumine au 149^e jour après le début du traitement), dont la réduction progressive des altérations du L.C.R. (6 cellules, 0,20 g d'albumine au 209^e jour) semble bien confirmer l'hypothèse.

D'autre part, tous les contrôles sanguins et ganglionnaires pratiqués n'ont jamais pu déceler la présence de trypanosomes.

Enfin, les auteurs rapportent que l'évolution de la symptomatologie clinique sous l'influence du traitement est très favorable, les troubles, lorsqu'ils existent, disparaissant dans les 10 jours suivant le traitement.

« Dans l'ensemble, concluent les auteurs, les résultats du traitement de la maladie en première période, par une injection unique de 9955 RP à la dose de 4 mg/kg, sont donc excellents ».

En ce qui concerne les résultats des malades en période nerveuse, il semble bien que le contrôle du L.C.R. au bout d'un mois soit sans valeur, car on enregistre par la suite des rechutes chez des sujets qui avaient présenté, lors du premier contrôle à la fin du premier mois, un liquide rigoureusement normal.

Sur 18 malades contrôlés après 3 mois, on note :

— 11 L.C.R. normaux, mais dont 2 deviendront pathologiques par rechute évidente, confirmée lors du contrôle effectué entre 5 mois et demi et 7 mois ;

— 2 L.C.R. subnormaux, après avoir été normaux lors d'un contrôle antérieur (rechute possible ?) ;

— 1 « orage liquidien » qui deviendra guérison après 6 mois ;

— 1 régression lente, semblant évoluer vers la guérison et 3 rechutes certaines.

Sur 6 malades contrôlés après 5 mois, on relève :

— 5 guérisons, dont 1 sera contrôlée au 7^e mois, et 1 rechute possible.

Enfin, sur 12 malades contrôlés entre 6 et 7 mois :

— 4 rechutes évidentes, dont 2 après une guérison apparente au centième et cent trente-neuvième jour suivant le début du traitement ;

— 2 cas douteux (1 rechute probable et 1 réaction liquidienne provoquée par le médicament) ;

— 6 guérisons.

Tirant conclusion de ces résultats, les auteurs écrivent que « compte tenu des améliorations transitoires obtenues chez certains malades, il semble que, dans les formes sévères de trypanosomiasés, le traitement qu'ils ont appliqué est insuffisant. L'on est en droit d'espérer qu'en profitant de la marge de sécurité offerte par le Mel W, et en augmentant convenablement la posologie, les améliorations obtenues seront plus stables et susceptibles d'évoluer vers des guérisons définitives ».

« Les doses utilisées ici, rapportent les auteurs, ont été considérablement moins élevées que celles préconisées par FRIEDHEIM (jusqu'à 35 mg/kg au total), alors que nous n'avons que rarement atteint, en raison du plafond de 200 mg par injection, la dose totale de 4 mg/kg pour les premières périodes, et 10 mg/kg pour les deuxième périodes (une série de 4 injections quotidiennes à doses croissantes = 1, 2, 3 et 4 mg/kg avec plafond de 200 mg par injection) ».

Les résultats de cette étude confirment qu'il est indispensable, pour les trypanosomés en deuxième période, de pratiquer une deuxième série d'injections et d'élever le plafond de ces injections à 250 mg au moins.

Quant à l'action du traitement sur la symptomatologie clinique des malades en deuxième période, elle a été très satisfaisante, aucun trouble n'ayant pu être constaté lors du premier contrôle, 1 mois après la cure, ceci dans la plupart des cas.

IV. — Incidents et accidents du traitement au Mel W

Aucune intolérance d'ordre local ou général, imputable à une toxicité quelconque du Mel W, n'a été constaté ou décrite, dans les 4 publications rapportées jusqu'à ce jour et concernant ce produit.

Seul, FRIEDHEIM signale que, chez l'enfant présentant une trypanosomiasé d'une gravité exceptionnelle dont nous avons précédemment décrit l'évolution, un érythème morbilliforme, accompagné de fièvre et d'une desquamation plantaire, surve-

nant 3 jours après le traitement et s'effaçant au bout de 2 jours, paraît être l'expression cutanée d'une surcharge arsenicale. En effet, cet enfant cachectique a reçu la plus forte dose relative qui ait été appliquée jusqu'à ce jour, soit 7,9 mg/kg pour la dose isolée maxima, et 30,7 mg/kg pour la dose totale appliquée en 6 jours.

Il est à noter que cette complication cutanée, par sa morphologie et son allure passagère et bénigne, se distingue foncièrement de l'érythrodermie exfoliante généralisée du type salvarsanique.

SCHNEIDER et ses collaborateurs pensent « qu'il convient, toutefois, de signaler de fréquentes élévations thermiques consécutives aux injections, semblant être liées à la réactivation d'un paludisme latent (confirmé par la présence fréquente d'hématozoaires dans le sang de ces malades).

La prescription régulière d'un anti-paludique (nivaquine) a une action favorable sur ces accès fébriles.

ADDENDUM

Récemment, SCHNEIDER (communication personnelle) propose une modification de la posologie comportant :

Pour les malades en première période, l'injection d'une dose unique de 5 mg/kg avec plafond à 250 mg, et pour les malades en deuxième période, deux séries de 3 jours de traitement, séparées entre elles d'une semaine, et comportant chacune l'injection quotidienne d'une dose de 5 mg/kg.

A l'heure actuelle, SCHNEIDER et ses collaborateurs ont traité 440 malades, tant en première qu'en deuxième période. Ils n'ont observé aucun accident chez les malades en première période.

Par contre, 6 cas de mort par encéphalopathie arsenicale ont été enregistrés chez les malades en deuxième période.

Cette proportion d'accidents (1,3 % du nombre total des malades traités) est certes beaucoup plus faible que celle que l'on connaît avec le Mel B (6 %).

Il n'empêche que la connaissance de ces accidents justifie des précautions que l'on doit toujours prendre au cours de tout traitement arsenical, et tout particulièrement au cours des traitements de la maladie du sommeil par les arsenicaux.

CONCLUSIONS

Dans le présent travail, nous nous sommes efforcés de faire le point dans l'état actuel des connaissances du traitement de la Trypanosomiase africaine, par les dérivés de l'Acide Triazinylarsinique.

Depuis 1939, date à laquelle FRIEDHEIM décrivit le premier de ces dérivés, cet auteur a poursuivi des recherches qui l'ont amené à étudier successivement l'emploi du Mélarsen, du Mélarsen-Oxyde, du Mel B (Arsobal) et du Mel W (ou 9955 RP ou Trimélarsan).

A. — Le Mélarsen, ou Acide Triazinylarsinique, a été rapidement abandonné au profit du Mélarsen-Oxyde ou Mélox, qui s'est montré à la fois plus actif et mieux toléré, tout au moins de l'avis de la majorité des auteurs.

C'est pourquoi, dès 1945, c'est le Mélarsen-Oxyde qui a retenu l'attention des spécialistes de la Maladie du Sommeil.

Ce médicament, employé par voie intra-veineuse en solution dans le propylène-glycol, à la dose de 3 mg/kg répétée pendant trois jours consécutifs, s'est montré d'une activité remarquable dans le traitement des formes de Trypanosomiase parvenues au stade de méningo-encéphalite (deuxième période).

Sa toxicité, responsable d'accidents graves, a fait que la majorité des auteurs se sont refusés à l'employer dans le traitement de la phase lymphatico-sanguine (première période).

B. — A partir de 1947, le Mel B (Arsobal), obtenu par combinaison du Mélarsen-Oxyde et du B.A.L., a progressivement pris la place du Mélarsen-Oxyde.

La raison de cette préférence a été que le Mel B, pour une activité au moins égale à celle du Mélarsen-Oxyde, paraissait moins toxique, bien que les accidents d'encéphalopathie arsenicale aient été observés dans une proportion de 6 % des cas traités, pour certaines statistiques.

Ce médicament, lui aussi, n'a été retenu que pour le traitement des malades en deuxième période. La posologie qui a été définitivement fixée par NEUJEAN est la suivante : une injection intraveineuse pendant trois jours de suite d'une dose de 3,6 mg/kg.

Une seule série est suffisante pour les formes peu avancées, une deuxième série identique à la première, parfois même une troisième, pouvant être prescrite chez les malades présentant d'importantes modifications du liquide céphalo-rachidien.

Nous avons nous-même eu l'occasion de traiter en Guinée quelques malades, et de confirmer l'activité de ce médicament. Quelques observations personnelles ont été rapportées dans le présent travail.

C. — En 1958, FRIEDHEIM, poursuivant toujours ses recherches, décrit un nouveau dérivé obtenu en combinant le phénylarsénoxyde à l'acide dimercaptosuccinique ou à ses sels alcalins.

Ce nouveau médicament, dénommé Mel W ou 9955 RP ou Trimélarsan, présente un certain nombre d'avantages sur ses prédécesseurs :

— c'est le premier produit de la série qui soit soluble dans l'eau, ce qui a autorisé son emploi en injection sous-cutanée ou intra-musculaire ;

— son activité paraît égale à celle de l'Arsobal, et sa toxicité moindre.

Nous avons rapporté ici les résultats des observations encore peu nombreuses qui ont été obtenues avec ce médicament. Elles concordent toutes dans le même sens : supériorité du nouveau dérivé sur ses prédécesseurs, tant sur le plan de la maniabilité que de sa toxicité.

Il n'empêche que ce médicament est un arsenical qui partage avec tous les produits de cette nature, avec peut-être une fréquence moins grande que ses prédécesseurs, le risque toujours grave du déclenchement d'une encéphalopathie arsenicale.

C'est pourquoi, si le Mel W paraît apporter un progrès, il n'est encore qu'un des jalons de la longue suite de recherches commencées en 1939, et dont l'aboutissement devrait être la découverte d'un médicament idéal, à la fois actif et non toxique, médicament qui reste à découvrir.

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté :

G. LAVIER

L. BINET

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- APTED F.I.C. — Traitements des cas avancés de Trypanosomiase Rhodésienne par le Mel B et l'Arsobal. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1953, 47, 5, p. 387-398.
- Etude de quatre années sur le traitement des cas avancés de Maladie du Sommeil par l'association Oxyde de Mèlarsen-B.A.L. en Rhodésie. *Trans. of the Royal Soc. of Trop. Med. Hyg.*, 1957, 51, 1, p. 75.
- BAYLET R.J. — Accidents de la Chimiothérapie par le Mel B. *B.P.I.T.T.*, n° 172/0, juin 51.
- BRIÈRE B. — A propos d'un accident survenu au cours du traitement arsenical de la Trypanosomiase. *Thèse* 1960. Fac. de Paris, n° 172.
- BURCKE J. — Contribution à l'étude de la valeur thérapeutique de l'Arsobal dans la Trypanosomiase à T. gambiense. *Bruxelles Méd.*, 1957, 22, p. 868.
- BUTLER C.G., DUGGAN A.J. and HUTCHINSON M.P. — Le Mèlarsen dans le traitement des infections à T. gambiense chez l'homme. *Trans. of the Royal Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1957, 51, 1, p. 69.
- CECCALDI J., ARNOULT H., PELISSIER A. — Sur l'emploi du para(2-4 diamino 3 triazinyl 6)arséno oxyde par la voie I.V. dans le traitement de la Trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exotiq.*, 1949, 42-9/10, p. 487, 498.
- CECCALDI J., TRINQUIER E., PELISSIER P., ARNOULT H. — Sur l'emploi du para(2-4 diamino 3 triazinyl 6)arséno oxyde par la voie I.V. dans le traitement de la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, 7/8, p. 400/7.
- CECCALDI J. — Sur l'emploi du Mèlarsen oxyde par voie I.V. dans le traitement de la trypanosomiase humaine, 1949-IP, Brazzaville.
- CECCALDI J., TRINQUIER E., ARNOULT R. et MENU P. — Contribution au traitement de la trypanosomiase humaine par les arsenoxydes. *Soc. Path. Exot.*, 8 nov. 1949, in *Pr. Médicale* 1950, 6, p. 88.
- CECCALDI J. — Nouvelles contributions au traitement de la trypanosomiase par l'Arsobal ou 3854 RP, in *Pr. Médicale*, 1952, 60, 57, p. 1204.
- Du traitement des nouveaux trypanosomés par le 3854 RP ou Arsobal. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, XXV, p. 652, 680.
- Efficacité de l'Arsobal chez les anciens trypanosomés atteints de méningo-encéphalite résistants aux trypanocides généralement utilisés. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XLVI, pages 95, 121, 1953.

- Etude de l'Arsobal ou 3854 RP dans le traitement de la trypanosomiase. Service de surveillance de la Maladie du Sommeil. Rapport sur le fonctionnement technique de l'I.P. de Brazzaville, 1952, 6, 1 vol. de 126 p. 1954.
- CECCALDI J. MERVEILLE P. et HEULS J. — Résultats à long terme d'un traitement de la trypanosomiase humaine due au T. gambiense à sa phase initiale par une injection unique de 3854 RP ou Arsobal. International Scientific Committee for trypanosomiasis research, sixth meeting, Salisburg, 1956, p. 181-4.
- CONFÉRENCE AFRICAINE SUR LA TSÉ-TSÉ ET LA TRYPANOSOMIASSE. — Compte rendu des travaux de la Commission n° 1 : Chimiothérapie dans la trypanosomiase humaine. Nouveaux arsenicaux, 2, 8 février 1946, p. 15-16.
- DA CRUZ FERREIRA F.S., DE ALMEIDA C.L. et PIRES F.M. — Traitement de la trypanosomiase humaine par le Mel B, in *Trop. dis. Bull.*, 1951, 48, 4, p. 341.
- DE ANDRADE SILVA M.A., CASEIRO A. et DE BASTO A.X. — Résultats du traitement de la Maladie du sommeil Rhodesienne dans la période nerveuse par le Mel B. *B.P.I.T.T.*, n° 195, fascicule II, Lourenço-Marquês, 25 au 30-9-1952.
- DE ANDRADE SILVA M.A. — Valeur des médicaments employés habituellement dans le traitement de la Maladie du sommeil à T. Rhodesienne. *Ann. Inst. Méd. Trop.*, 1957, 14, 159, 170.
- La valeur des médicaments communément employés dans le traitement de la maladie du sommeil à T. Rhodesienne. *Anal. Inst. Med. Trop.* Lisboa, 1957, 14 1/2, 159/70.
- DUGGAN et HUTCHINSON. — The efficacy of certain trypanocidal compounds against trypanosoma gambiense infection in man. *Trans. Roy. Soc. Med. Hyg.*, 1951, 44, 535.
- FIRLAFIYN M.E. — Contribution à l'étude du traitement de l'Arsobal de la trypanosomiase africaine. *Bruxelles Médical*, 1958, p. 829.
- FRIEDHEIM E.A.H. — L'acide Triazine arsinique dans le traitement de la maladie du sommeil. *Ann. I. P.*, LXV, août 1940, p. 108, 118.
- Arsenicaux trypanocides et spirochetocides dérivés de la S. triazine. *J. amer. chem. Soc.*, 66, 1175, 1944.
- Composés B.A.L.-Arsenic. Lettre adressée de Gueckédou le 14-11-1947. NP/7.666.
- Les propriétés préalables requises pour un trypanocide utile. Conférence de Brazzaville, 2, 8 février 1948, p. 217.
- Le traitement de la Maladie du sommeil par le Mélsarsen oxyde en injection I.V. Conférence de Brazzaville, 2, 8 février 1948, p. 205, 208.
- Le traitement de la Maladie du sommeil par le Mel B en injections I.V. Conf. de Brazzaville, 2, 8-2-1948, p. 209, 211.
- Mel B dans le traitement de la trypanosomiase humaine. *Amer. Journ. of Trop. Med.*, 1949, 29, p. 173.

- Le Mel B dans le traitement de la Maladie du sommeil à T. gambiense. *B.P.I.T.T.*, sept. 1950, n° 6, 105/0.
 - Le Mel B dans le traitement de la Maladie du sommeil à T. gambiense tryparsamido-résistant. *B.P.I.T.T.*, n° 124/0 du 10-10-1950.
 - Les premiers cas de Maladie du sommeil africaine hautement résistante aux médicaments. *B.P.I.T.T.*, 1953, vol. 4, p. 39.
 - Mel B, a New trypanosomicidal Agent derived from Mel B. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1959, 53, 262, 269.
- GARTA J. — Résultats cliniques avec le B.A.L. *Dtschr. Med. Wochr.*, 1949, p. 140, 6/7.
- HUTCHINSON M.P. — Essais avec le Mèlarsen C.S.I.R.T., 6° Réunion, Salsburg, 1956.
- INSTITUT DE RECHERCHES SUR LA TRYPANOSOMIASSE DE L'OUEST AFRICAIN. — Compte rendu d'activité et projets d'avenir. *B.P.I.T.T.*, n° 111/T du 10 octobre 1950.
- JONCHÈRE H. — Traitement de la trypanosomiasse humaine à sa période lymphatico-sanguine par le Mel B. *B.P.I.T.T.*, janvier, juin 1952, volume 3, n° 572, p. 15.
- JONCHÈRE A. et BAYLET R. — Traitement de la trypanosomiasse humaine à la période nerveuse par le Mel B. *B.P.I.T.T.*, janvier-juin 1952, Vol. 3, n° 573, p. 17.
- JONCHÈRE H., GOMER J., REYNAUD R. — Contribution à l'étude des produits à radical mélaminyll dans le traitement de la trypanosomiasse humaine à T. gambiense. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XLVI, p. 386, 396, 1953.
- JONGH R.T., FRIEDHEIM E.A.H. — Le pentylthiarsa-phényl-mélamine dans le traitement de la trypanosomiasse à T. gambiense. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 52, p. 769, 1959.
- LAUNOY L. et PRIEUR M. — Documents préliminaires sur les normes de toxicité et d'activité trypanocide expérimentale du melaminyll 4 phenylarsenodithio glycérine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, LVI, 1953, p. 300, 303.
- LE GRAND J., EVENS F., LAMOTTE C. — A propos d'un cas de trypanosomiasse chez un nourrisson traité à l'Arsobal. *Ann. Soc. Belge méd. trop.*, 1956, 36, 577-580.
- LEPESCHKIN. — Effets de l'arsenic sur l'E.C.G. *Modern Electro cardiography*, 292, 1951.
- Mc LETCHIE J.L. — The control of sleeping sickness in Nigeria. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1948, 41, 445.
- MARQUEISSAC (de). — Résumé des travaux français et étrangers effectués sur les arsenicaux de Friedheim (Mèlarsen-Mèlarsen-Oxyde) et sur leurs homologues 2224 RP et 3177 RP. Avril 1948.

- MONNET A. — Recherche de dosage du 2224 RP et du 3854 RP dans le sang et dans l'urine. In *Algérie Méd.*, 1950, 3, p. 155.
- MONNET A. et BAYLET R. — Etude de l'élimination urinaire du 3854 RP. In *Bull. Inst. Pasteur*, 1952, 50, 11, p. 91.
- Essais expérimentaux sur le traitement et la prévention des accidents graves de la chimiothérapie au Mel B. *B.P.I.T.T.*, janvier-juin 1952, vol. 3, n° 573, p. 15.
- MICHIENSEN P., TRIEST A. — Action toxique de l'Arsobal sur le système cardio-vasculaire. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1954, V. 34, p. 485-490.
- NEUJEAN G. — Liquide Rachidien et Liquide Céphalique dans la Maladie du sommeil. *B.P.I.T.T.*, n° 119/0 du 10-10-1950.
- NEUJEAN G. et EVENS F. — Essais avec le Mel B Friedheim dans la trypanosomiase humaine à gambiense. *B.P.I.T.T.*, n° 177/0, 1951, Léopoldville.
- NEUJEAN G. — L'emploi de l'Arsobal dans le traitement de la Maladie du sommeil. *Ann. Méd. Trop. Belge*, IX, p. 757, 761, sept. 1952.
- NEUJEAN G. et EVENS F. — Diagnostic et traitement de la maladie du sommeil à T. gambiense. *Acad. Roy. Sciences Coloniales*, 1958, 7, p. 175.
- NEUJEAN G. — Chimiothérapie et chimioprophylaxie de la maladie du sommeil à T. gambiense. In *Revue Méd. de Liège*, 1959, 14, 1, p. 5-13.
- Traitement de la trypanosomiase africaine. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 9, 1960.
- NODENOT L. — Les derniers médicaments en expérimentation contre la Maladie du sommeil. *Bull. Méd. A.O.F.*, Fasc. 3, 1947.
- NODENOT L., RIDET J., CHARTOL A. et DESMOULINS G. — Un médicament nouveau contre la Maladie du sommeil : le Mel W. *Médecine Tropicale*, Vol. 20, n° 6, nov.-déc. 1960.
- PAYNE E.H., BALTHAZAR E., FERNANDES H.S. — Nouvelles études sur l'oxyde de Mèlarsen dans le traitement des maladies tropicales. *Southern Med. J.*, 39, 972, 5-12-1946.
- PEYROT J.P. — A propos du traitement de la trypanosomiase africaine à forme méningo-encéphalitique. *Presse Médicale*, 7/1960; 68, 37, p. 1410.
- PINTO A.R. — Situation présente d'un groupe de malades de la Maladie du sommeil traités par une unique injection d'Arsobal. *B.P.I.T.T.*, n° 195, fasc. II, Lourenço-Marquês, 25 au 30-9-1952.
- PESTEL M., BOUVRY M. — Les séquelles de la trypanosomiase africaine et leur traitement. *Presse Médicale*, 20 nov. 1956, 64, n° 86, p. 1993.
- POLLET L. — Intoxications par l'Arsenic. *Traité de Médecine*, 4, p. 267.
- RICHET, LOTTE, DUCASSE. — Gravité particulière de la grippe au cours de la récente épidémie chez des trypanosomés en basse Côte d'Ivoire. *Bull. Méd. A.O.F.*, 3, 91, 1953.
- RICHET P., LOTTE M., FOUCHER G. — Résultats des traitements de la trypanosomiase humaine à T. gambiense par le Mel B ou l'Arsobal dans le secteur de Natitingou. *Méd. Trop.*, 1959, 19, 253, 265.

- ROLLO I.M., WILLIAMSON J., LOURIE E.M. — Etude de la chimiothérapie de la trypanosomiase expérimentale par arsenicaux et antimoniés méla-minyles. *Ann. of Trop. Med. Parasit.*, 1949, 43, 2, p. 194-208.
- LE ROUZIC J. et LAPEYSSONNIE. — Les médicaments nouveaux dans la trypanosomiase. *Bull. Méd. A.O.F.*, 1948, 5, 7, 22.
- LE ROUZIC J. — Nouveaux trypanocides en expérimentation. *Bull. Méd. A.O.F.*, janv. 1949, p. 63-72.
- SCHNEIDER J., MARCHALANT, LOTTE, BUISSON B. et DIALLO. — Les conclusions de la commission du Mel B. *Bull. Méd. A.O.F.*, janv. 1949, p. 73.
- SCHNEIDER J. — La trypanosomiase africaine. *Presse Médicale*, n° 14 et 23 de 1960.
- Un nouveau problème pour le praticien : le diagnostic et le traitement de la trypanosomiase africaine en France. *Compte rendu et entretiens de Bichat* 1960, p. 525-530.
- SCHNEIDER J., LEVEUF J.J., TANGARA S. — Traitement de la trypanosomiase africaine par le Pentylthiarsaphénylméla mine. *Bull. Path. Exot.*, n° 2, 1961.
- SERVICE GÉNÉRAL D'HYGIÈNE ET DE PROPHYLAXIE DE L'A.O.F. — Expérimentation du Mel B dans la thérapeutique de la trypanosomiase humaine à trypanosoma gambiense. *B.P.I.T.T.*, n° 126 du 10-10-1950.
- STERCKX P. — Rapport du traitement par l'Arsobal. *B.P.I.T.T.*, n° 201/0, 2-10-1953.
- TRINQUIER E. et PELISSIER A. — Emploi du 2224 RP par voie buccale dans le traitement de la Maladie du sommeil. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XLI, n° 3-4, p. 260, 1948.
- Emploi du 3177 RP par voie buccale dans le traitement de la maladie du sommeil. *Presse Médicale*, n° 69, 29 nov. 1947, 809.
- Emploi du 3177 RP par voie buccale dans le traitement de la Maladie du sommeil. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XLI, n° 3-4, p. 161, 1948.
- VAN HOOFF. — Expérimentation sur l'activité du Méla rsen et de l'oxyde de Méla rsen envers des souches de T. gambiense trypanosamido-résistantes. *Nature*, Vol. 161, n° 4081, 17-1-1948, p. 103.
- VAUCEL M. — Chimiothérapie de la trypanosomiase à T. gambiense dans les territoires français d'outre-mer. Conférence de Brazzaville les 2-8 févr. 1948, p. 114.
- VAUCEL M. et JONCHÈRE H. — La trypanosomiase humaine africaine. V^e Congrès Int. Méd. Trop. et Pal. Istanbul, 28 août-4 septembre 1953.
- VINCENT M. et LIETAR J. — Rapport Mel B. *B.P.I.T.T.*, n° 148/0 du 7 décembre 1951.
- VAUCEL M. — Trypanosomiase à Tr. gambiense. Flammarion, mise à jour 1959.
- WEINMAN D. et FRANZ K. — Premiers résultats du traitement de la trypanosomiase africaine par deux nouveaux dérivés arsenicaux. *The American Journal of Tropical Medicine*, vol. 25, n° 4, juillet 1945, p. 343.

- WEINMAN D. — Le traitement de la maladie du sommeil africain par deux nouveaux arsenicaux trivalents. Supplément au *The American Journal of Tropical Medicine*, vol. 26, septembre 1946, n° 5, p. 95.
- WILLIAMSON J. et LOURIE E.M. — Mèlarsen et Oxyde de Mèlarsen. *Nature*, vol. 161, n° 4081, 17 janvier 1948, p. 103.

TABLE DES MATIERES

Plan	1
Rappel historique	3
Diagnostic clinique et biologique de la maladie du sommeil	6
1. Les procédés	6
2. Les périodes ou stades de la maladie du sommeil	8
3. Liquide rachidien et liquide céphalique dans la maladie du sommeil	10
Evolution du traitement arsenical dans la trypanosomiase	11
Le Mèlarsen	15
1. Observations chimiques	15
2. Observations biologiques	16
3. Observations cliniques	17
Le Mèlarsen-oxyde	27
1. Constitution chimique	27
2. Etude de la toxicité au laboratoire	28
3. Etude clinique	28
Le Mel-B	40
1. Chimie	41
2. Biologie	41
3. Effets thérapeutiques	43
4. Résultats thérapeutiques	44
5. Problème de la rechute et de son traitement	64
6. Mel B résistance	65
7. Accidents de la chimiothérapie par le Mel B	66
8. Séquelles de la trypanosomiase après traitement au Mel B	70

Le Mel W	72
1. Chimie	72
2. Biologie	73
3. Résultats thérapeutiques	74
4. Incidents et accidents du traitement au Mel W	83
Addendum	84
Conclusions	85
Bibliographie	89

Librairie ARNETTE à Paris

N° d'édition 9/1962

Imp. Bosc Frères, Lyon - Dépôt légal N° 2743 - 2^e Trimestre 1962

